

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 7 #3 • 2017

- ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
- СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ
- БРАХИТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСТОЧНИКОВ I-125 У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ УМЕРЕННОГО РИСКА

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
Российского общества
клинической онкологии

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Д.А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,
Москва, Россия

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 4500 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно

ОНКО
ПРОГРЕСС

Злокачественные опухоли

Tom Vol. **7** № **3**/2017

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, председатель
редакционного совета, д.м.н.,
проф., ФГБУ НМИЦ онкологии
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.,
НМИЦ онкологии
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.Д. Сакаева, д.м.н., проф.,
ГБУЗ РКВД МЗ РБ, Уфа, Россия

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

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

М.Ю. Федянин, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
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 НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

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

Л.Ю. Владимировна, 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. Ефранов, 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. Израйлов, д.м.н.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

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

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

Е.И. Коваленко, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
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

И.А. Покатаев, к.м.н., ФГБУ
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

Г.А. Раскин, к.м.н., СПбГУЗ ГКВД,
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 НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

А.С. Тюляндина, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

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

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, к.м.н.

И.Б. Кононенко, к.м.н.

В.Б. Ларионова, д.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

А.О. Атрощенко, к.м.н.

М.А. Данилов, к.м.н.

С.В. Поздняков

Клиническая маммология

В.Г. Иванов, к.м.н.

С.П. Морозов, д.м.н.,
профессор

А.Б. Абдураимов, д.м.н.

О.О. Мануйлова

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, к.м.н.

А.А. Хисамов

International 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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSISTANT EDITOR

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

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

E-mail: info@oncoprogres.ru

www.malignanttumours.org

The journal 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 4500 copies

© Onkoprogres Foundation

Please refer to the journal when quoting



Malignant Tumours

Tom
Vol. 7 № 3/2017

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL BOARD

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

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. Efanov, 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. Izrailov, MD, PhD, DSc,
Prof., Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, 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,
Prof., 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

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

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

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

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

I.A. Pokataev, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

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

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

D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc,
Prof., Republican Clinical
Oncologic Dispensary, Ufa,
Russia

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

I.V. Timofeev, MD, 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

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

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

A.S. Tjulandina, 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

SECTION CONTRIBUTORS

Supportive therapy in oncology

A.V. Snegovoy, MD, PhD

I.B. Kononenko, MD, PhD

Innovative minimally invasive coloproctology

A.O. Atroshchenko, MD, PhD

M.A. Danilov, MD, PhD

Clinical mammology

V.G. Ivanov, MD, PhD

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

How to write a scientific article

N.V. Zhukov, MD, PhD

A.A. Khisamov

V.B. Larionova, MD, PhD, DSc

S.V. Pozdnjakov

A.B. Abduraimov, MD, PhD, DSc
O.O. Manuilova

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 5 ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
К. А. Лесько, М. Ю. Бяхов, А. Б. Абдураимов, З. Ф. Михайлова, С. Н. Карпова **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**
- 13 СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ
А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, И. А. Покатаев, С. А. Тюляндин
- 23 ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕСЕМИНОМНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ С БОЛЬШОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА
А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. А. Буланов, В. Б. Матвеев, Ю. С. Сергеев, И. А. Файнштейн, Ш. Р. Кашиа, И. А. Курмуков, Т. И. Захарова, С. А. Тюляндин
- 31 МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
И. В. Колядина, А. Г. Абдуллаев, Н. Б. Танишина, И. Б. Перфильев, М. Б. Долгушин, А. А. Оджарова, Н. А. Козлов, И. П. Ганьшина, О. В. Чистякова, И. В. Поддубная, О. А. Павликова **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 37 БРАХИТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСТОЧНИКОВ I-125 У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ УМЕРЕННОГО РИСКА
А. В. Петровский, В. А. Амосова, В. А. Черняев, Д. Е. Автомонов, Б. В. Бухаркин, В. Н. Шолохов, Д. А. Рощин, М. И. Нечушкин, В. Б. Матвеев
- 46 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭРИБУЛИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДАННЫЕ ИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ
Л. В. Манзюк, Е. И. Коваленко, В. А. Горбунова, Л. В. Болотина, Т. Ю. Семиглазова, Л. А. Жилыева, Ю. А. Мишина, Д. М. Пономаренко, В. Е. Гольдберг, Н. О. Попова, Е. В. Карабина, Г. З. Мухаметшина, А. И. Хасанова, С. З. Сафина, М. В. Шайдоров, Л. Ю. Владимирова, И. С. Миташок, Е. П. Прокофьева, И. В. Евстигнеева, И. И. Андреяшкина, Н. А. Абрамова, И. Л. Попова, А. А. Тетерич, Е. А. Гайсина, В. А. Чубенко, С. В. Лимарева, Н. М. Тихановская, А. З. Сторожакова, Н. Ю. Саманева, Я. В. Светицкая, Т. А. Снежко, Е. А. Калабанова, А. Ю. Повышев, И. В. Юдина, Л. В. Воротилина, Т. В. Андреева, Г. С. Туманян, А. Е. Козяков, Л. А. Гильмутдинова **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**
- 57 СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПЕРИКАРДИТОВ
К. С. Титов, М. В. Киселевский

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 62 ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ
Г. Ю. Харкевич, Л. В. Демидов
- 71 ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА КАК ОТДЕЛЬНЫЙ ПОДТИП ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ
Д. А. Шавочкина, И. Ф. Кустова, Н. Л. Лазаревич
- 81 «НЕМАЯ» АКТИВ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ КАРЦИНОМА ГИПОФИЗА С ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Л. И. Астафьева, П. Л. Калинин, Н. И. Михайлов, Ю. Ю. Трунин, Г. Л. Кобяков, Д. Р. Насхлеташвили, Л. В. Шишкина, О. Ф. Тропинская

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

- 89 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ
Б. Я. Алексеев, А. В. Алясова, М. И. Волкова, С. Л. Гуторов, В. Б. Матвеев, А. М. Попов, И. Г. Русаков, Г. Ю. Харкевич

CONTENTS

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 5 PROBLEMS OF CHOICE IN BREAST CANCER SCREENING STRATEGY IN ELDERLY WOMEN
K. A. Lesko, M. Y. Byakhov, A. B. Abduraimov, Z. F. Mikhaylova, S. N. Karpova **CLINICAL MAMMOLOGY**
- 13 CONTROVERSIES IN SURGICAL TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER
A. A. Romyantsev, A. S. Tjulandina, I. A. Pokataev, S. A. Tjulandin
- 23 TREATMENT OF PATIENTS WITH POOR RISK NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS AT ADVANCED STAGES
A. A. Tryakin, M. U. Fedyanin, A. A. Bulanov, V. B. Matveev, J. S. Sergeev, I. A. Fainstein, Sh. R. Kashia, I. A. Kurmukov, T. U. Zakharova, S. A. Tjulandin
- 31 MULTIMODAL APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER METASTATIC LESIONS: CASE REPORT
I. V. Kolyadina, A. G. Abdullaev, N. B. Tanishina, B. Perfiliev, M. B. Dolgushin, A. A. Odzharova, N. A. Kozlov, O. V. Chistyakova, I. P. Ganshina, O. V. Chistyakova, I. V. Poddubnaya, O. A. Pavlikova **CLINICAL MAMMOLOGY**

OWN INVESTIGATIONS

- 37 THE RESULTS OF I-125 BRACHYTHERAPY IN PATIENTS OF MODERATE-RISK PROSTATE CANCER
A. V. Petrovsky, V. A. Amosova, V. A. Chernyaev, D. E. Avtomonov, B. V. Buharkin, V. N. Sholokhov, D. A. Roshin, M. I. Nechushkin, V. B. Matveev
- 46 EFFICACY AND SAFETY OF ERIBULIN IN VARIOUS SUBTYPES OF BREAST CANCER: DATA FROM REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA
L. V. Manzyuk, E. I. Kovalenko, V. A. Gorbunova, L. V. Bolotina, T. Y. Semiglazova, L. A. Zhilyaeva, Y. A. Mishina, D. M. Ponomarenko, V. E. Goldberg, N. O. Popova, E. V. Karabina, G. Z. Mukhametshina, A. I. Khasanova, S. Z. Safina, M. V. Shaidorov, L. Y. Vladimirova, I. S. Mitashok, E. P. Prokofieva, I. V. Evstigneeva, I. I. Andreyashkina, N. A. Abramova, I. L. Popova, A. A. Teterich, E. A. Gaisina, V. A. Chubenko, S. V. Limareva, N. M. Tikhonovskaya, A. E. Storozhakova, N. Y. Samaneva, Y. V. Svetitskaya, T. A. Snezhko, E. A. Kalabanova, A. Y. Povyshev, I. V. Yudina, L. V. Vorotilina, T. V. Andreeva, G. C. Tumanyan, A. E. Kozyakov, L. A. Gilmudinova **CLINICAL MAMMOLOGY**
- 57 MODERN TACTICS OF TREATMENT OF TUMOR PERICARDITIS
K. S. Titov, M. V. Kiselevsky

REVIEWS AND ANALYSIS

- 62 EFFICACY OF NIVOLUMAB IN ADVANCED MELANOMA
G. Y. Kharkevich, L. V. Demidov
- 71 FIBROLAMELLAR CARCINOMA AS A DISTINCT SUBTYPE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: MOLECULAR GENETICS FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT PROSPECTS
D. A. Shavochkina, I. F. Kustova, N. L. Lazarevich
- 81 "SILENT" ACTH-SECRETING CARCINOMA OF HYPOPHYSIS WITH EXTRAAND INTRACRANIAL METASTASES: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
L. I. Astafyeva, P. L. Kalinin, N. I. Mikhaylov, Y. Y. Trunin, G. L. Kobayakov, D. R. Naskhletashvili, L. V. Shishkina, O. F. Tropinskaya

EXPERT COUNCIL

- 89 RESOLUTION OF THE ADVISORY BOARD "MODERN TREATMENT APPROACHES FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA"
B. Y. Alexeev, A. V. Alyasova, M. I. Volkova, S. L. Gutorov, V. B. Matveev, A. M. Popov, I. G. Rusakov, G. Y. Kharkevich

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-05-12

Проблемы выбора стратегии скрининга рака молочной железы у женщин старших возрастных групп

К. А. Лесько¹, М. Ю. Бяхов¹, А. Б. Абдураимов^{1,2}, З. Ф. Михайлова¹, С. Н. Карпова¹

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

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Для корреспонденции: k.lesko@mknc.ru

Резюме: В статье отражен современный взгляд на различные варианты проведения скрининга рака молочной железы (РМЖ) у пожилых женщин. Особое внимание уделено сложностям и противоречиям в определении возрастных рамок к проведению маммографического скрининга РМЖ, существующим в научной литературе.

На основании анализа статистических данных по г. Москве авторами сделаны выводы о возможности проведения маммографического скрининга РМЖ у женщин в возрасте 75 лет и старше при условии индивидуального подхода к включению в программу скрининга РМЖ с учетом коморбидности.

Ключевые слова: рак молочной железы, пожилые женщины, скрининг, маммография

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в онкологической заболеваемости и смертности женщин во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2012 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РМЖ в мире составил 73,4 случая заболевания на 100000 населения, стандартизованный по возрасту показатель смертности составил 14,9 случая заболевания на 100000 населения [1].

В России РМЖ также выходит на первое место по показателям заболеваемости (20,9%) и смертности (16,7%) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15–89 лет, являясь ведущей онкологической патологией. Чаще всего РМЖ диагностируют у женщин в возрасте 50–65 лет. В России средний возраст женщин со впервые выявленным РМЖ в 2014 г. составил 61,4 года, что говорит о постепенном росте данного показателя по сравнению с 2000 г., когда он составлял 59,2 лет [2].

Тенденция к смещению возраста обнаружения РМЖ в старшие возрастные группы наблюдается не только в России. Во Франции более 50% пациенток со впервые выявленным РМЖ – старше 65 лет, а на возрастную группу пациенток старше 70 лет приходится 30% наблюдений [3, 4, 5]. В США примерно 40% впервые выявленных случаев РМЖ и 60% летальных исходов, связанных с РМЖ, приходится на возрастную группу старше 65 лет. Средний возраст женщин на момент выявления РМЖ составляет 61 год [6, 7].

Описанные особенности коррелируют с ростом продолжительности жизни в развитых странах. По данным «Мировой статистики здравоохранения 2014 г.», опубликованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), ожидаемая продолжительность жизни девочки,

родившейся в 2012 г., составляет около 73 лет, а мальчика – 68 лет. Это на 6 лет больше по сравнению со средней глобальной ожидаемой продолжительностью жизни ребенка, родившегося в 1990 г. В развитых странах ожидаемая продолжительность жизни превышает 75 лет. В частности, лидером по показателю ожидаемой продолжительности жизни является Япония – 83,7 лет [8]. Согласно прогнозам J. M. Ortman с соавторами, к 2030 г. рост продолжительности жизни приведет к тому, что в США граждане старше 65 лет будут составлять 14–20% от всего населения [9].

В соответствии с классификацией ВОЗ возраст 60–74 лет признан пожилым, 75–89 лет – старческим, лица 90 лет и старше относятся к долгожителям [8].

Особенности проведения скрининга РМЖ

Снижение смертности от РМЖ, наблюдаемое в развитых странах, обусловлено в первую очередь ранней диагностикой новообразования, что стало возможным благодаря скринингу [10]. Для скрининга РМЖ используется рентгеновская маммография, также называемая скрининговой рентгеновской маммографией. Основная цель данной методики заключается в распознавании РМЖ на этапе непальпируемой опухоли размером до 2 см и сгруппированного скопления полиморфных микрокальцинатов, которое характерно для неинвазивного РМЖ [11, 12].

Скрининговая рентгеновская маммография заключается в проведении исследования в двух проекциях (прямой и косой) без использования дополнительных методик. Проведение маммографии только в одной проекции резко снижает точность исследования. По данным некоторых исследователей, маммография только в одной проекции

создает условия для гиподиагностики – до 24% злокачественных опухолей не выявляется, а количество дополнительных исследований возрастает на 15% по сравнению с маммографией в двух проекциях [13].

Чувствительность скрининговой рентгеновской маммографии выше у пациенток в возрасте старше 70 лет (до 95,2%) по сравнению с возрастной группой 40–49 лет (69–75%). Специфичность методики при этом существенно не меняется и составляет по разным данным 95–98%. Выявляемость РМЖ возрастает с 3,7 до 14,4 случаев на 1000 маммограмм в тех же возрастных группах [11, 14]. Данная закономерность обусловлена более низкой рентгенологической плотностью тканей молочной железы у женщин старше 70 лет по сравнению с более молодыми женщинами [15].

Маммографический скрининг РМЖ позволил снизить смертность от этого заболевания в развитых странах. В частности, в Норвегии и Дании, где скрининг РМЖ проводится наиболее длительно и полноценно, смертность от РМЖ снизилась на 10% и 25% соответственно [10].

На сегодняшний день рекомендации к проведению скрининга становятся все более осторожными, а возрастные рамки включения в него женщин сужаются. Это обусловлено рядом недостатков, присущих как методике маммографии, так и системе скрининга в целом. К ним относят гипердиагностику РМЖ, ведущую за собой излишние биопсии, а также достаточно высокие затраты на проведение скрининга РМЖ на государственном уровне [16, 17, 18]. Критика скрининга РМЖ также базируется на факте отсутствия значимого снижения смертности от РМЖ [19, 20].

Одним из спорных положений при организации скрининга РМЖ является возраст окончания скрининга. Согласно последним рекомендациям Комиссии по профилактике США (USPSTF) скрининг РМЖ должен проводиться в возрасте 50–75 лет [21]. По мнению USPSTF, достоверные доказательства эффективности скрининга РМЖ у женщин в возрасте старше 75 лет отсутствуют [20, 21]. Более того, при проведении скрининговой рентгеновской маммографии у пациенток в возрасте старше 75 лет чаще фиксировали ложноотрицательные результаты [22].

Иного мнения придерживается ряд профессиональных сообществ США. Согласно рекомендациям Американского общества по борьбе против рака (ACS) скрининг РМЖ необходимо проводить у женщин в возрасте 45–70 лет и старше, пока предполагаемая продолжительность жизни будет больше 10 лет [18]. Схожего мнения придерживается Американская коллегия радиологов – скрининг РМЖ следует начать в 40 лет и продолжать до тех пор, пока женщина находится в хорошем состоянии здоровья [23].

Более точно возраст завершения скрининга РМЖ определяется Американским обществом гериатров. Согласно данным рекомендациям скрининг показан женщинам моложе 85 лет с ожидаемой продолжительностью жизни 5 лет и более, а также женщинам старше 85 лет с превосходным

состоянием здоровья. Однако периодичность проведения скрининговой маммографии не определяется [24, 25].

ВОЗ обращает внимание, что скрининг РМЖ у женщин старше 70 лет можно проводить только в странах с развитой системой здравоохранения, в рамках которой возможно проведение популяционных исследований по специальным скрининговым программам [26].

На сегодняшний день отсутствуют полноценные исследования возможностей скрининга РМЖ у женщин старше 70 лет.

При РМЖ возраст практически не влияет на показатель смертности, связанной с этим заболеванием, сообщают D. A. Parikh с соавторами. Исключение составляют пациентки возрастной группы старше 70 лет, для которой характерен значимый рост показателя смертности [27].

В России маммографическое обследование молочных желез с целью профилактики РМЖ закреплено официально подзаконными нормативно-правовыми актами. К ним относятся Приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 154 от 15 марта 2006 г. «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» и Приказ Министерства здравоохранения № 36н от 03 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Согласно приказу № 154 возрастной границы для проведения скрининга РМЖ не установлено – маммографическое обследование должно проводиться всем женщинам старше 40 лет. В приказе № 36н определены более точные границы. Регулярные обследования с целью раннего выявления РМЖ следует прекращать при достижении женщинами возраста 75 лет [28, 29]. Последний приказ определяет современную ситуацию со скринингом РМЖ в России.

Количество исследований по проведению скрининговой маммографии у пожилых женщин невелико, однако они отражают ряд особенностей. В частности, N. Sinclair с соавторами сообщают, что при увеличении возраста женщин растет выявляемость РМЖ с 3,7 до 6,2 наблюдений РМЖ на 1000 маммограмм. Рост этого показателя не зависел от рентгенологической плотности тканей молочной железы или гормонотерапии [30].

В результате изучения более чем 5,6 миллионов скрининговых маммограмм из Национальной маммографической базы данных США за 2008–2014 гг. достоверных причин для прекращения маммографического скрининга РМЖ в связи с возрастом не обнаружено. При продолжении скрининга у женщин старше 75 лет наблюдается рост выявляемости РМЖ на 1000 маммограмм, а также рост положительных предсказательных значений по рекомендованным и выполненным биопсиям. То есть с возрастом возрастает вероятность правильного назначения биопсии и диагностики РМЖ по ее результатам. При этом количество повторных вызовов для проведения дополнительных диагностических методик снижается. Авторы пришли

к выводу, что определение продолжительности маммографического скрининга РМЖ не должно основываться на возрасте женщин [31]. Определенную роль в этом имеет наличие у пожилых пациенток результатов предшествующих исследований, что положительно сказывается на качестве интерпретации данных.

С увеличением возраста женщин, участвующих в исследовании, наблюдается также рост отношения количества инвазивных форм РМЖ к неинвазивным. По данным N. Sinclair с соавторами, 75–81% всех диагностированных наблюдений РМЖ были представлены инвазивными опухолями. С увеличением возраста пациенток снижается количество наблюдений с вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов, а также растет частота эстроген-зависимых опухолей, что, в свою очередь, расширяет возможности лечения РМЖ [30]. Наряду с ростом ожидаемой продолжительности жизни увеличивается количество ложноположительных заключений [32].

Эффективность скрининга РМЖ снижается при высоких значениях показателя коморбидности пациенток, что характерно для старших возрастных групп. Основное преимущество скрининга РМЖ – снижение смертности – не может быть реализовано у пожилых пациенток с высокой коморбидностью [33, 34].

Как считают некоторые авторы, продолжение скрининга у женщин старше 70 лет влечет за собой больший рост количества ложных заключений и ненужных вызовов на дополнительное исследование и биопсии по сравнению с потенциально полезным эффектом от ранней диагностики РМЖ. Эти выводы базируются на результатах исследований с помощью симуляционных моделей, оценивающих потенциальные преимущества и вред. В частности, в исследовании I. Lansdorp-Vogelaar с соавторами указывается, что продолжение скрининга с 72 до 74 лет влечет за собой 96 ложноположительных заключений на 1000 маммографий. При этом для спасения 1 жизни в год при продолжении скрининга РМЖ с 72 до 74 лет требуется участие в скрининге от 132 до 174 женщин. При продлении скрининга еще на 2 года – до 76 лет – достижение указанных показателей возможно только при дополнительном включении в скрининг 146–198 женщин [35].

Причиной проведения скрининга РМЖ у женщин старших возрастных групп являются показатели заболеваемости, сравнимые с аналогичными показателями в возрастных группах, участвующих в скрининге. В связи с вышесказанным нами была поставлена цель: определить соотношение показателей заболеваемости в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные московского канцер-регистра за 2013–2015 гг.

Сравнивалось количество пациенток со впервые выявленным РМЖ в возрасте 40–74 лет и в возрасте 75 лет и старше. Эти возрастные рамки были выбраны на основании положений Приказа Минздрава России № 36н. Указанные группы подразделялись на более мелкие возрастные группы с шагом в 5 лет для более точного анализа распределения пациенток с РМЖ по стадиям течения заболевания.

Для оценки значимости отличий использован U-критерий Манна-Уитни. Это непараметрический статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя выборками по признаку, измеренному в количественной или порядковой шкале. U-критерий является ранговым, поэтому он инвариантен по отношению к любому монотонному преобразованию шкалы измерения. Метод определяет, достаточно ли мала зона пересекающихся значений между двумя рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем больше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках отсутствуют [36]. Статистический анализ проводился с помощью лицензионного пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены данные из московского канцер-регистра, отражающие выявляемость РМЖ у пациенток разных возрастных групп в 2013–2015 гг.

Из табл. 1 следует, что наиболее часто в 2013–2015 гг. РМЖ диагностировали у жительниц г. Москвы в возрасте 60–64 лет, что составляет 2 792 (15,4%) новых случаев РМЖ. Из данных, представленных в табл. 1, видно, что количество впервые выявленных случаев РМЖ в 2013–2015 гг. существенно не меняется. Эти данные созвучны ряду зарубежных исследований и вписываются в общероссийские показатели [2, 6, 20].

Выявляемость РМЖ в 2013–2015 гг. у женщин в возрасте 75 лет и старше составила 3903 (21,5%) новых случаев РМЖ. Это составляет 39,4% от количества впервые выявленных случаев РМЖ у пациенток в возрасте от 50 до 69 лет, принятого за 100%. Возрастной диапазон 50–59 лет выбран для сравнения в связи с наиболее высокой встречаемостью РМЖ и тем, что именно в этом возрасте проведение маммографического скрининга наиболее предпочтительно согласно большинству рекомендаций, упомянутых выше.

Показатель выявляемости РМЖ в возрастной группе женщин 75 лет и старше в 1,65 раза выше, чем в возрастной группе 40–49 лет. Любопытно, что в 2014 г. и в 2015 г. количество впервые выявленного РМЖ в возрастной группе 75–79 лет превышало этот показатель в возрастной группе 70–74 лет в 1,2 раза. Это может быть

Таблица 1. Частота выявления новых случаев РМЖ у женщин г. Москвы в различных возрастных группах в 2013–2015 гг.

Возрастные группы, лет	2013 г.		2014 г.		2015 г.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–44	305	4,8	329	5,5	329	5,7	963	5,3
45–49	481	7,6	454	7,5	471	8,1	1406	7,8
50–54	712	11,3	677	11,2	607	10,5	1996	11
55–59	912	14,4	818	13,6	832	14,4	2562	14,1
60–64	972	15,4	932	15,4	888	15,4	2792	15,4
65–69	792	12,5	870	14,4	899	15,6	2561	14,1
70–74	775	12,3	620	10,3	559	9,7	1954	10,8
75–79	676	10,7	737	12,2	678	11,7	2091	11,5
80–84	384	6,1	353	5,8	281	4,8	1018	5,6
>85	309	4,9	246	4,1	239	4,1	794	4,4
Всего	6318	100	6036	100	5783	100	18137	100
U-критерий*	4		5		4		–	

*критическое значение U-критерия составляет 1 [36]

Таблица 2. Распределение возраста пациенток со впервые диагностированным РМЖ в зависимости от стадии (2013–2015 гг.).

Стадии Возрастные группы, лет	I		II		III		IV		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–44	246	5,1	429	5,7	212	5,5	76	4	963	5,3
45–49	358	7,4	627	8,4	333	8,6	88	4,6	1406	7,8
50–54	561	11,5	833	11,1	444	11,4	158	8,4	1996	11
55–59	720	14,8	1057	14,1	527	13,6	258	13,6	2562	14,1
60–64	835	17,1	1118	14,9	569	14,7	270	14,3	2792	15,4
65–69	760	15,6	1041	13,9	487	12,5	273	14,4	2561	14,1
70–74	554	11,4	759	10,1	402	10,4	239	12,6	1954	10,8
75–79	531	10,9	852	11,4	444	11,4	264	14	2091	11,5
80–84	190	3,9	451	6	247	6,4	130	7	1018	5,6
>85	111	2,3	333	4,4	215	5,5	135	7,1	794	4,4
Всего	4866	100	7500	100	3880	100	1891	100	18137	100
U-критерий*	2		5		5,5		9		–	

*критическое значение U-критерия составляет 1 [36]

связано как с эпидемиологическими особенностями РМЖ, так и со сравнительно более низкими показателями диагностической эффективности рентгеновской маммографии у более молодых женщин [11, 14, 15].

Выбор для сравнения возрастной группы 40–49 лет обусловлен тем, что проведение скрининга РМЖ в данной группе утверждено российским законодательством и рядом зарубежных рекомендаций [28, 29].

Анализ U-критерия показывает, что между возрастными группами от 40 до 74 лет и возрастными группами

старше 75 лет отсутствуют статистически значимые отличия в количестве случаев впервые выявленного РМЖ ($p > 0,05$).

Для более точного сравнения показателей выявляемости РМЖ в зависимости от стадии течения заболевания в разных возрастных группах они представлены в табл. 2 с указанием U-критерия Манна-Уитни.

Критическое значение U-критерия Манна-Уитни, согласно стандартной таблице критических значений, составляет 1 [36]. Из табл. 2 следует, что во всех группах

пациенток с различными стадиями РМЖ значение U-критерия превышало критическое значение. Это говорит об отсутствии статистически значимых отличий ($p > 0,05$) между количеством новых случаев РМЖ в разных возрастных группах вне зависимости от стадии, на которой диагностировано новообразование. Описываемая закономерность становится наиболее явной при сравнении мелких групп, что продемонстрировано в табл. 2. Представленные данные следует трактовать в контексте отсутствия программы регулярной маммографии для женщин старше 75 лет. Несмотря на это, количество впервые выявленных случаев РМЖ статистически значимо не отличается.

Значение U-критерия возрастает с увеличением стадии, на которой диагностирован РМЖ. Более того, количество впервые выявленных случаев РМЖ на IV стадии у пациенток в возрасте 75 лет и старше отличается от более молодых групп незначимо. Об этом свидетельствует наибольшее значение U-критерия, соответствующее IV стадии. То есть чем более поздняя стадия РМЖ диагностирована, тем слабее статистическая связь с возрастом пациентки, в котором он был выявлен. Отсутствие статистически значимых отличий ($p > 0,05$) между количеством случаев РМЖ, выявленного на поздней стадии развития в разных возрастных группах, созвучно крупному исследованию D. Braithwhite с соавторами [33].

Однако данные результаты вступают в противоречие с результатами исследования S. T. Fleming с соавторами [37]. В указанном исследовании проанализированы результаты обследования 17468 женщин с РМЖ по данным Национального института по изучению рака (США). Различия в результатах исследования S. T. Fleming с соавторами и нашими данными, вероятнее всего, связаны с тем, что в настоящем исследовании не учитывалась коморбидность у пациенток и вытекающая из нее доступность для них регулярного маммографического обследования.

Таким образом, наиболее логичным представляется подход, предлагаемый рекомендациями ACS [18] и отраженный в работах D. Braithwhite с соавторами [23, 33] и S. J. Lee с соавторами [38], согласно которым предлагается проведение маммографического скрининга РМЖ до тех пор, пока предполагаемая продолжительность жизни будет больше 10 лет.

Для определения этого срока D. Braithwhite с соавторами рекомендуют использовать шкалу определения

10-летней смертности для пожилых пациенток, предложенную M. Cruz с соавторами [39], которая учитывает ряд факторов, в том числе возраст, пол, индекс массы тела, курение, сахарный диабет, наличие в анамнезе злокачественных новообразований (за исключением рака кожи), сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, затруднения, возникающие при самостоятельном купании, распоряжении финансами, сдвигании и отталкивании предметов, а также возможность свободной прогулки по знакомой местности. Шкала носит кумулятивный характер и позволяет разделить пожилых людей на группы с низким и высоким риском смерти в ближайшие 10 лет. Указанные авторы не рекомендуют участие последних в скрининговых исследованиях.

Выводы

На основании полученных данных и анализа научной литературы можно сделать следующие выводы:

1. Статистически значимые отличия в количестве случаев впервые выявленного РМЖ в возрастных группах женщин 40–74 лет и старше 75 лет отсутствуют.
2. Стадия РМЖ на момент выявления в анализируемых группах не зависела от возраста пациентки.
3. Решение о продолжении маммографического скрининга РМЖ должно приниматься индивидуально, исходя из доступности обследования и состояния здоровья женщины.

Для разработки четких критериев включения женщин в возрасте старше 75 лет в маммографический скрининг РМЖ авторами в дальнейшем планируется проанализировать коморбидность у пациенток с РМЖ в старших возрастных группах, ее влияние на смертность от РМЖ и на доступность маммографии у женщин, не страдающих РМЖ.

Конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Информация об авторах

Константин А. Леско, к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 1, старший научный сотрудник отдела последипломного образования и науки, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Михаил Ю. Бяхов, д. м. н., профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», заместитель Главного внештатного специалиста-онколога ДЗМ, Москва, Россия

Адхамжон Б. Абдураимов, д. м. н., руководитель проекта развития маммологии, заместитель директора по образовательной деятельности ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Зыфа Ф. Михайлова, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела последипломного образования и науки, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Светлана Н. Карпова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела последипломного образования и науки, врач-онколог клинко-диагностического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-05-12

For citation: Lesko K.A., Byakhov M.Y., Abduraimov A.B., Mikhaylova Z.F., Karpova S.N. Problems of choice in breast cancer screening strategy in elderly women. *Malignant Tumours* 2017; 3: 05–12. (In Russ.)

Problems of choice in breast cancer screening strategy in elderly women

K.A. Lesko¹, M.Y. Byakhov¹, A.B. Abduraimov^{1,2}, Z.F. Mikhaylova¹, S.N. Karpova¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

²FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU, Moscow, Russia

For correspondence: k.lesko@mknc.ru

Abstract: The article describes modern view on early breast cancer diagnosis in elderly women. The emphasis was made on controversies and problems of breast cancer mammography screening in women older than 75 years. As a result of Moscow breast cancer statistics analysis the authors made a conclusion that breast cancer mammographic screening could be performed in women 75 years or older. Final decision of inclusion or exclusion needs to be accepted individually in each case, and should be made regarding individual comorbidity of patients.

Keywords: breast cancer, elderly women, screening, mammography

Information about the authors

Konstantin A. Lesko, MD, Ph.D. Med, radiologist, Department of Radiology N1, Senior Researcher of Educational and Scientific Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Mikhail Y. Byakhov, MD, DSc Med, PhD Med, Professor, Deputy Director, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Health Department, Deputy Main oncologist of Moscow Health Department, Moscow, Russia

Adhamzhon B. Abduraimov, MD, DSc Med, PhD Med., Head of Mammology Development Project, Deputy Director, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Health Department, Professor of radiology department, FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

Zyfa F. Mikhaylova, MD, DSc Med, PhD Med, Leading Researcher of the Educational and Scientific Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Health Department, Moscow, Russia

Svetlana N. Karpova, MD, Ph.D. Med, Oncologist, Senior Researcher of the Educational and Scientific Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center Moscow Health Department, Moscow, Russia

Литература • References

1. Ervik M., Lam F., Ferlay J. et al. *Cancer Today*, Lyon, France: International agency for research on cancer, 2016, available at: <http://gco.iarc.fr/today> (September 20, 2016).
2. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant lesions in Russia in 2015 (incidence and mortality), Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova, Moscow: P. A. Herzen MNIOI – Filial of FGBU "NMIRZ" Rossii, 2017, 250 p. (In Russ.)].

3. Elomrani F., Zine M., L'annaz S. et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2015, Vol. 7, pp. 165–171. DOI: 10.2147/bctt.s87125.
4. Binder-Foucard F., Bossard N., Delafosse P., Belot A., Woronoff A. S., Remontet L. Incidence and mortality of cancer in France during the period 1980–2012: solid tumors, *J. Epidemiol. Publ. Health*, 2013, Vol. 62, No. 2, pp. 95–108. DOI: 10.1016/j.respe.2013.11.073.
5. Yancik R., Ries L. A. Cancer in older persons: an international issue in an aging world, *Semin. Oncol.*, 2004, Vol. 31, No. 2, pp. 128–136. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2003.12.024.
6. Leone J., Leone B. A., Leone J. P. Adjuvant systemic therapy in older women with breast cancer, *Breast Cancer (Dove Med. Press)*, 2016, Vol. 8, pp. 141–147. DOI: 10.2147/BCTT.S110765.
7. SEER Cancer Statistics Factsheets: Breast Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
8. World health statistics 2014. WHO, 2014, 178 p.
9. Ortman J. M., Velkoff V. A., Howard H. An aging nation: the older population in the United States, Washington, DC: US Census Bureau, 2014.
10. Kalager M., Loberg M., Bretthauer M., Adami H. Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway, *Annals of Oncology*, 2014, Vol. 25, No. 6, pp. 1137–1143. DOI: 10.1093/annonc/mdu122.
11. Carney P., Bogart T., Geller B. et al. Association between time spent interpreting, level of confidence, and accuracy of screening mammography, *American Journal of Roentgenology*, 2012, Vol. 198, No. 4, pp. 970–978. DOI: 10.2214/ajr.11.6988.
12. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Дабагов А. Р., Мазо М. Л. и др. Лучевая диагностика в маммологии: руководство для врачей. Под ред. Н. И. Рожковой. М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. 128 с. [Rozhkova N. I., Burdina I. I., Dabagov A. R., Mazo M. I. et al. Breast Imaging: guide for doctors. Ed. N. I. Rozhkova, Moscow: Spets. Izd-vo med. kn. (SIMK), 2014, 128 p. (In Russ.)].
13. Patnick J. NHS breast screening: the progression from one to two views, *Journal of Medical Screening*, 2004, Vol. 11, No. 2, pp. 55–56. DOI: 10.1258/096914104774061001.
14. Harvey J., Gard C., Miglioretti D. et al. Reported mammographic density: film-screen versus digital acquisition, *Radiology*, 2013, Vol. 266, No. 3, pp. 752–758. DOI: 10.1148/radiol.12120221.
15. Терновой С. К., Матхев С., Меладзе Н. В., Солопова А. Е., Абдураимов А. Б., Лесько К. А. Маммографический скрининг с оценкой факторов риска и определением встречаемости BRCA-ассоциированного рака молочной железы в республике Индии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2012. №5. С. 16–21. [Ternovoy S. K., Matkhev S., Meladze N. V., Solopova A. Ye., Abduraimov A. B., Lesko K. A. Mammographic screening with breast cancer risk factors assessment and BRCA1/2 mutations evaluation efficiency in India, *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2012, No. 5, pp. 16–21 (In Russ.)].
16. Kopans D. Breast cancer screening panels continue to confuse the facts and inject their own biases, *Current Oncology*, 2015, Vol. 22, No. 5, pp. 376. DOI: 10.3747/co.22.2880.
17. O'Donoghue C., Eklund M., Ozanne E., Esserman L. Aggregate cost of mammography screening in the united states: comparison of current practice and advocated guidelines, *Annals of internal medicine*, 2014, Vol. 160, No. 3, pp. 145–153. DOI: 10.7326/m13-1217.
18. Oeffinger K. C., Fontham E. T. H., Etzioni R. Breast cancer screening for women at average risk, *JAMA*, 2015, Vol. 314, No. 15, pp. 1599–1614. DOI 10.1001/jama.2015.12783.
19. Gotzsche P. C., Jorgensen K. J. Screening for breast cancer with mammography, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, Vol. 4. No. 6, p. CD001877.
20. Berry D. Breast cancer screening: Controversy of impact, *The Breast*, 2013, No. 22, pp. S73 – S76. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.013.
21. Rajan S., Suryavanshi M., Karanth S., Lairson D. The immediate impact of the 2009 USPSTF screening guideline change on physician recommendation of a screening mammogram: findings from a national ambulatory and medical care survey-based study, *Population health management*, 2016. DOI: 10.1089/pop.2015.0180.
22. Bibbins-Domingo K. Breast Cancer Screening: U. S. Preventive Services Task Force Recommendations, *USPSTF*, 2016, 63.
23. Braithwaite D., Demb J., Henderson L. M. Optimal breast cancer screening strategies for older women: current perspectives, *Clinical Interventions in Aging*, 2016, Vol. 11, pp. 111–125. DOI:10.2147/CIA.S65304.
24. Albert R. H., Clark M. M. Cancer screening in the older patient, *Am. Fam. Physician.*, 2008, Vol. 78, No. 12, pp. 1369–1374.
25. Ebell M. H., Lin K. W. counseling women about breast cancer screening, *Am. Fam. Phys.*, 2016, Vol. 93, No. 8, pp. 652–653.
26. Nelson H. Screening for Breast Cancer: an update for the U. S. Preventive services task force, *Annals of internal medicine*, 2009, Vol. 151, No. 10, p. 727. DOI: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00009.
27. Parikh D., Chudasama R., Agarwal A. et al. Race/ethnicity, primary language, and income are not demographic drivers of mortality in breast cancer patients at a diverse safety net academic medical center, *International journal of breast cancer*, 2015, Vol. 2015, pp 1–6. DOI:10.1155/2015/835074.

28. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 154 от 15 марта 2006 г. «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya № 154 ot 15.03.2006 "O merakh po sovershenstvovaniyu meditsinskoy pomoshchi pri zabollevaniyakh molochnoy zhelezy"].
29. Приказ Министерства здравоохранения № 36ан от 03 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya № 36an ot 03.02.2015. "Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya"].
30. Sinclair N., Littenberg B., Geller B., Muss H. Accuracy of screening mammography in older women, American journal of Roentgenology, 2011, Vol. 197, No. 5, pp. 1268–1273. DOI: 10.2214/ajr. 10.5442.
31. Lee C. S., Bhargavan-Chatfield M., Burnside E. S., Nagy P., Sickles E. A. The National Mammography Database: Preliminary Data, AJR Am. J. Roentgenol., 2016, Vol. 206, No. 4, pp. 883–890.
32. Mandelblatt J. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms, Annals of internal medicine, 2009, Vol. 151, No. 10, pp. 738. DOI: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00010.
33. Braithwaite D., Zhu W., Hubbard R. et al. Screening outcomes in older us women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2013, Vol. 105, No. 5, pp. 334–341. DOI: 10.1093/jnci/djs645.
34. Пынзарь В. А., Емельянов С. И., Нечушкин М. И., Уйманов В. А. Рак молочной железы у пожилых женщин. Современное состояние проблемы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 4. С. 13–18. [Pynzar V. A., Yemelyanov S. I., Nechushkin M. I., Uymanov V. A. Breast cancer in elderly women, The current state of problem, Vol. 17, No. 4, pp. 13–18 (In Russ.)].
35. Lansdorp-Vogelaar L., Gulati R., Mariotto A. et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits, Annals of internal medicine, 2014, Vol. 161, No. 2. p. 104. DOI: 10.7326/m13-2867.
36. Герасимов А. Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 480 с. [Gerasimov A. N. Medical statistics: a study guide, Moscow: ООО "Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo", 2007, 480 p. (In Russ.)].
37. Fleming S., Pursley H., Newman B. et al. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer, Medical Care, 2005, Vol. 43, No. 2, pp. 132–140. DOI: 10.1097/00005650-200502000-00006.
38. Lee S. J., Boscardin W. J., Stijacic-Cenzer I. et al. Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: Meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark, BMJ (Online), 2013, No. 346, e8441.
39. Cruz M., Covinsky K., Widera E. W., Stijacic-Cenzer I., Lee S. J. Predicting 10-year mortality for older adults, JAMA, 2013, No. 309, pp. 874–876.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-13-22

Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников

А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический Научный Центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: alexeymma@gmail.com

Резюме: У 70–80% пациенток рак яичников диагностируется на поздних стадиях. Стандарт первичного лечения данной патологии – хирургическое удаление максимально возможного объема опухолевой ткани с последующей платиносодержащей химиотерапией. При этом существует альтернативный подход к лечению диссеминированного рака яичников, включающий предоперационную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством. Известно, что достижение полной или оптимальной циторедукции является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз пациенток. В связи с этим растет популярность предоперационной химиотерапии при раке яичников и не прекращаются оживленные споры между сторонниками различных подходов к лечению данной патологии. В статье обобщена существующая доказательная база, отражающая прогностическую роль первичных оптимальных и полных циторедукций у больных диссеминированным раком яичников. Результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных прямому сравнению первичных и интервальных циторедукций, были критически проанализированы и сопоставлены с результатами лечения пациенток в практике ведущих онкологических клиник. Авторы постарались сделать выводы о роли интервальной циторедукции у больных раком яичников, а также обсудить пути улучшения результатов их лечения.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, первичная циторедукция, интервальная циторедукция, неоадьювантная химиотерапия, внутрибрюшинная химиотерапия

Введение

Несмотря на прогресс в лечении рака яичников (РЯ), это злокачественное новообразование по-прежнему остается лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. В 2014 г. в России 7625 пациенток скончалось от данной патологии, при этом за прошедшие 10 лет не было отмечено тенденции к снижению смертности от РЯ [1].

Во многом такая ситуация обусловлена биологическими особенностями эпителиальных опухолей яичников, способностью к распространению злокачественных клеток за пределы яичника, начиная с I стадии заболевания, а также длительным бессимптомным течением болезни. Это приводит к быстрому распространению опухолевого процесса – в 70–80% случаев к моменту диагностики выявляется диссеминация заболевания [2].

Хирургический метод играет одну из самых важных ролей в лечении всех стадий РЯ. В течение многих лет выполнение циторедуктивной операции с последующим проведением платиносодержащей химиотерапии было стандартом лечения этого заболевания. Известно, что качество хирургического лечения, проводимого с целью минимизации проявлений болезни к моменту начала химиотерапии, является одним из главных факторов, определяющих прогноз течения РЯ. В настоящее время выделяют полные циторедуктивные операции, при которых хирургу удается убрать все макроскопические проявления заболевания, оптимальные циторедуктивные операции

с объемом остаточной опухоли ≤ 1 см, а также неоптимальные операции, при которых объем остаточной опухоли превышает 1 см.

Адекватный объем хирургического лечения рака яичников

Одним из первых улучшение показателей выживаемости пациенток с поздними стадиями РЯ после проведения радикального хирургического лечения продемонстрировал Griffiths в 1975 г. Он показал, что оперативное лечение значительно улучшает выживаемость пациенток лишь в том случае, если хирургу удалось удалить все крупные опухолевые очаги ($>1,5$ см) [3]. Аналогичные данные получил в 1994 г. Hoskins, показав, что хирургическое лечение не улучшает выживаемость больных в случае неоптимальной циторедукции (уточним, что автор определил ее как размер остаточной опухоли ≤ 2 см) [4]. В последующем эти результаты были подтверждены в крупном метаанализе, включившем 11 исследований [5].

По мере дальнейшего совершенствования хирургической техники было установлено, что наилучшие результаты лечения отмечаются у пациенток, у которых выполняются полные циторедукции и не остается макроскопически видимой остаточной опухоли. Winter с соавторами в 2007 г. опубликовали результаты анализа исследований Gynecologic Oncology Group (GOG), включившего результаты лечения 1895 пациенток. Медиана

продолжительности жизни (ПЖ) пациенток в группе полной циторедукции ($n=437$) составила 71,9 мес. по сравнению с 42,4 мес. в группе больных с оптимальной циторедукцией (остаточная опухоль $>1,0$ см) ($n=791$) и 35,0 мес. в группе пациенток с неоптимальной циторедукцией ($n=667$) ($p<0,001$) [6]. Аналогичные данные в 2009 г. представили du Bois с соавторами в крупном метаанализе, включившем 3126 пациенток, принимавших участие в исследованиях группы AGO-OVAR. Медиана ПЖ составила 99,1 мес. в группе пациенток с полной циторедукцией, 36,2 мес. в группе с оптимальной циторедукцией (<1 см) по сравнению с 29,6 мес. в группе с неоптимальной циторедукцией ($p<0,0001$) [7]. Полученные данные демонстрируют, что именно полная циторедукция с удалением всех макроскопических проявлений заболевания должна являться основной целью лечения пациенток с поздними стадиями РЯ во всех случаях, когда возможно ее достижение. Наличие остаточных опухолевых узлов диаметром <1 см можно считать минимально допустимым объемом циторедукции.

Несмотря на впечатляющие различия в результатах лечения между пациентками с достигнутой полной циторедукцией и остальными подгруппами больных, нельзя не упомянуть о существовании альтернативной точки зрения, которая ставит под сомнение целесообразность агрессивной хирургической тактики. Она состоит в том, что истинная причина столь выраженного улучшения выживаемости больных на фоне выполнения полной циторедукции кроется не в полном удалении опухолевой массы. Радикальное хирургическое вмешательство позволяет выполнить более благоприятные биологические особенности опухоли, например, меньшая склонность к инвазивному росту. В соответствии с этой точкой зрения прогноз заболевания определяется не радикальностью хирургического лечения, а свойствами самой опухоли. В 2005 г. Crawford с соавторами опубликовали результаты подгруппового анализа рандомизированного исследования SCOTROC-1, включившего 889 пациенток с IC-IV стадиями РЯ. Авторы изучили влияние достижения оптимальной циторедукции (размер остаточной опухоли ≤ 2 см) на выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациенток с диагнозом РЯ в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса. Для этого был проведен многофакторный регрессионный анализ с оценкой прогностической значимости таких показателей, как стадия заболевания, наличие «панцирного» сальника, концентрация СА-125 в плазме крови перед хирургическим лечением и гистологический подтип опухоли [8].

Результаты анализа показали, что достижение оптимальной циторедукции улучшает отдаленные результаты лечения только у пациенток с исходно меньшей распространенностью опухолевого процесса. Авторы исследования сделали вывод, что преимущества от оптимальных хирургических вмешательств получают только больные

с менее агрессивными опухолями и именно биологические особенности опухоли, а не размер остаточной опухоли, являются основным фактором, определяющим прогноз.

Необходимо отметить некоторые особенности данной работы. Медиана времени проведения оперативного вмешательства составила 95–120 минут, при этом длительность оперативного вмешательства у больных с I–II стадией заболевания была схожа с длительностью у пациенток с III–IV стадией болезни, что явно указывает на недостаточное качество хирургического лечения у пациенток с распространенной болезнью. В этом кроется главный недостаток данного исследования: сложно предположить, что проведение радикального хирургического лечения у пациенток с поздними стадиями РЯ занимает столько же времени, сколько и у пациенток с ранними стадиями этого заболевания. То есть вероятной причиной полученных результатов является то, что многие пациентки с выраженной диссеминацией опухолевого процесса не были подвергнуты агрессивному хирургическому лечению, а это негативно отразилось на их выживаемости. Кроме того, по современным стандартам, определение оптимальной циторедукции как операции с остаточной опухолью ≤ 2 см не представляется адекватным.

Позднее Horowitz с соавторами опубликовали результаты подгруппового анализа исследования GOG-182, посвященного оценке влияния полной циторедукции на ПЖ пациенток в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса, а также от сложности оперативного вмешательства [9]. Суммарно в исследовании GOG-182 приняло участие 4312 пациенток с III–IV стадиями РЯ [10]. В подгрупповой анализ было включено 2655 пациенток, у которых выполнялась оптимальная или полная циторедукция. В соответствии с ранее опубликованными данными, результаты анализа подтвердили роль выполнения полной циторедукции: медиана ПЖ пациенток составила 77 мес. в группе больных с полной циторедукцией по сравнению с 41 мес. в группе оптимальной циторедукции ($p<0,01$). Исследователи выделили три подгруппы больных: с незначительной распространенностью опухолевого процесса (опухоль в пределах таза с ретроперитонеальным распространением), умеренной (опухоль не вовлекает верхние этажи брюшной полости) и выраженной распространенностью (опухолевый процесс вовлекает верхние этажи брюшной полости, диафрагму, печень, селезенку и т. д.).

По результатам исследования было продемонстрировано, что, несмотря на достижение полной циторедукции, исходная распространенность заболевания оказывает значительное негативное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Медиана ПЖ составила 82,8 мес. в подгруппе пациенток с незначительной/умеренной распространенностью опухолевого процесса по сравнению с 50,1 мес. в подгруппе пациенток с выраженной его распространенностью ($p<0,001$). Сложность хирургического

вмешательства не оказывала значимого влияния на результаты лечения ($p>0,13$).

Авторы пришли к выводу, что пациентки с большим распространением опухоли имеют значительное количество микроскопических диссеминатов, которые в последующем неизбежно оказывают неблагоприятное влияние на прогноз. Тем не менее результаты лечения пациенток с выраженным исходным распространением опухолевого процесса и полной циторедукцией были значительно лучше, чем при выполнении оптимальной или неоптимальной циторедукции в той же подгруппе пациенток (медиана ПЖ 40 мес. и 33 мес. соответственно). Это еще раз подчеркивает важность попыток выполнения полной циторедуктивной операции вне зависимости от исходной диссеминации заболевания.

Данные ведущих онкологических клиник, внедривших в свою рутинную клиническую практику проведение агрессивного хирургического лечения поздних стадий РЯ, также демонстрируют, что достижение полной циторедукции может являться стандартной хирургической практикой. Chi с соавторами в 2009 г. опубликовали сравнительный анализ результатов лечения пациенток с III-IV стадиями РЯ в различные периоды времени [11]. В 2001 г. стандартной практикой хирургического лечения в Memorial Sloan Kettering Cancer Center стали расширенные хирургические вмешательства при РЯ, включающие выполнение резекций диафрагмы, спленэктомии, дистальной панкреатэктомии, резекций печени и т.д.

Всего в анализ было включено 378 пациенток, которые были разделены на две группы: пациентки в группе 1 получали лечение в период с 1996 по 1999 г., пациентки в группе 2 – с 2001 по 2004 г. Пациентки, получавшие лечение с 2004 г., были исключены из анализа, поскольку с этого периода в клинике стал применяться метод внутрибрюшинной химиотерапии, который мог оказать влияние на результаты исследования. Всем больным проводилось до 6 курсов стандартной химиотерапии на основе таксанов и препаратов платины.

Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам и показателям распространенности заболевания. За проанализированный период времени частота оптимальной циторедукции возросла с 35% до 52%, полной циторедукции – с 11% до 27%. Авторы сообщили о значительном увеличении числа вмешательств на верхних отделах брюшной полости (с 0% до 38%) и резекций толстой кишки (с 6% до 35%). При этом расширение объема оперативного вмешательства сопровождалось значимым повышением интраоперационной кровопотери, частоты развития инфекционных осложнений, а также времени проведения оперативного вмешательства.

Повышение качества хирургического лечения отразилось и на отдаленных результатах лечения пациенток. Медиана ПЖ составила 54 мес. в группе 2 по сравнению

с 43 мес. в группе 1 ($p=0,003$). Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составил 47% и 35% соответственно. Авторы исследования подчеркивают, что различия между группами не могут быть объяснены изменением подхода к лекарственной терапии, так как практика системной химиотерапии для пациенток в этот период времени оставалась неизменной.

В 2011 г. Harter с соавторами опубликовали результаты анализа последовательного внедрения расширенных хирургических вмешательств при РЯ, в который было включено 396 пациенток, проходивших лечение в период с 1997 по 2008 г. [12]. В практику клиники в 2001 г. была внедрена программа управления качеством лечения онкогинекологических пациенток. Было отмечено последовательное увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций, вместе с которой улучшались и отдаленные результаты лечения. За указанный временной период частота оптимальных циторедукций увеличилась с 65% до 86%, в т.ч. полных – с 33% до 62%. Медиана ПЖ увеличилась с 26 мес. до 45 мес. ($p<0,003$). Авторы исследования отмечают, что частота выполнения парааортальной лимфодиссекции возросла с 32% до 76%, резекций кишечника – с 35% до 62%, операций на диафрагме – с 2% до 40%, также был отмечен рост частоты спленэктомий и резекций печени. Параллельно с улучшением качества хирургического лечения было отмечено и удлинение медианы длительности операции – с 287 мин. в 1997–2000 гг. до 379 мин. в 2004–2008 гг.

Главным достоинством вышеуказанных исследований является то, что они отражают реальную клиническую практику и доказывают возможность увеличения ПЖ пациенток с поздними стадиями РЯ за счет повышения качества оперативного лечения. Безусловно, биологические особенности опухоли оказывают влияние на результаты лечения пациенток, однако значительное улучшение результатов лечения больных в этих центрах произошло вследствие изменения подхода к хирургическому лечению, а не за счет появления большего числа пациенток с менее агрессивными опухолями. Таким образом, выполнение полной циторедукции при условии наличия должного оснащения и высокой квалификации хирургов-онкогинекологов возможно во многих случаях, и именно их достижение должно являться основной целью лечения пациенток с распространенным РЯ.

Интервальная циторедукция как способ улучшения результатов лечения пациенток

С другой стороны, на момент постановки диагноза у большинства пациенток с РЯ отмечается выраженная диссеминация опухолевого процесса, а проведение химиотерапии может позволить добиться значительной регрессии

Таблица 1. Основные результаты исследований CHORUS и EORTC

	EORTC (n=670)		CHORUS (n=550)	
	ПЦ (n=336)	ИЦ (n=334)	ПЦ (n=276)	ИЦ (n=274)
Выполнена циторедукция	315 (94%)	295 (88%)	251 (90,9%)	217 (79,2%)
Полная циторедукция‡	62 (19,6%)	152 (51,5%)	39 (15,5%)	79 (36,4%)*
Оптимальная циторедукция‡	74 (23,4%)	87 (29,5%)	57 (22,7%)	68 (31,3%)*
Длительность операции (медиана)	165 мин.	180 мин.	120 мин.	120 мин.
Осложнения 3–4 степени	60 (19,3%) ¹	19 (5,9%) ¹	60 (24%)	30 (14%)*
ВБП (медиана)	12,0 мес.	12,0 мес.	12,0 мес.	10,7 мес.
ПЖ (медиана)	29,0 мес.	30,0 мес.	22,6 мес.	24,1 мес.

¹ в оригинальной публикации представлены данные по частоте развития геморрагических, тромбозомболических, инфекционных осложнений, а также формирования гастроинтестинальных фистул и фистул мочевыводящих путей

‡ указан % от числа пациенток, прошедших хирургическое лечение

* различия значимы статистически

ПЦ – первичная циторедукция; ИЦ – интервальная циторедукция; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

Таблица 2. Результаты лечения пациенток с распространенным раком яичников при проведении первичной циторедукции

Автор	Стадия IV	Медиана ПЖ	Медиана ВБП	Полная циторедукция
Chi et al., 2012 (n=285) [17]	36 (17,0%)	50 мес.	17 мес.	69 (24%)
Tanner et al., 2012 (n=576) [18]	85 (14,8%)	42,2 мес.*	15,5 мес.*	207 (35,9%)
du Bois et al., 2009 (n=3126) [7]	530 (17,0%)	44,1 мес.	18,2 мес.	1046 (33,5%)
Harter et al., 2011 (n=287) [19]	86 (33%)	45 мес.	нет данных	178 (62%)
Peiretti et al., 2010 (n=259) [20]	60 (24%)	57,6 мес.	19,9 мес.	115 (44%)
Oza et al., 2015 (n=764)** [21]	97 (13%)	58,6 мес.	17,5 мес.	373 (49%)
Winter et al., 2007 (n=1895) [6]	нет данных	45,3 мес.	17,1 мес.	437 (23,1%)

* подгруппа пациенток, которым не проводилась внутрибрюшинная химиотерапия

** подгруппа пациенток, получавших химиотерапию без бевацизумаба

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

опухоли. Уменьшение опухолевой массы способствует улучшению общего состояния пациенток, снижению технической сложности оперативного вмешательства и риска развития послеоперационных осложнений. Кроме того, интервальная циторедукция позволяет оценить клинический эффект предоперационного лечения. В виду вышеперечисленных преимуществ может представляться целесообразным проведение нескольких курсов химиотерапии на дооперационном этапе с последующим хирургическим лечением в условиях лучшего общего состояния пациентки и меньшей распространенности опухолевого процесса.

С целью получения ответа на вопрос об оптимальной тактике начального этапа лечения пациенток с поздними (III–IV) стадиями РЯ было проведено два крупных рандомизированных исследования, EORTC и CHORUS, посвященных прямому сравнению первичной и интервальной циторедукции. Включенные пациентки случайным образом распределялись в группу выполнения первичной циторедуктивной операции с последующим проведением химиотерапии или в группу проведения 3-х курсов предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедукции и продолжением системного

лечения (оставшиеся 3 курса). Суммарно в этих исследованиях приняло участие 1222 пациентки, результаты их лечения представлены в табл. 1 [13–16].

Ни в одном из исследований не было выявлено различий в ВБП или ПЖ пациенток в зависимости от проведенного начального лечения. Результаты этих двух работ привели авторов к выводам, что данные подходы к лечению распространенного РЯ имеют равнозначную эффективность.

Полученные результаты могли бы поставить точку в споре о выборе оптимальной тактики лечения распространенного РЯ. Тем не менее более глубокий анализ результатов вышеописанных исследований и их сравнение с другими исследованиями, проведенными в тот же период времени, вызывает много вопросов. Медиана ПЖ пациенток, принимавших участие в исследованиях EORTC и CHORUS, в группах первичной циторедукции была очень низкой и составила всего 29 и 22,6 мес. Эти показатели не сопоставимы с теми, которые достигаются при проведении первичной циторедукции в ведущих клиниках (табл. 2).

Результаты исследований, приведенные в табл. 2, демонстрируют, что медиана ПЖ при проведении первичной циторедукции может достигать 42–58 мес. – это значи-

тельно превосходит показатели, достигнутые в исследованиях CHORUS и EORTC. Схожие различия наблюдаются и в отношении показателя ВБП. Результаты лечения пациенток в исследованиях EORTC и CHORUS значительно отстают от современных и соответствуют результатам, которые достигались в 1980–1990-х гг., или даже несколько уступают им. Например, в 1996 г. были опубликованы результаты исследования GOG-111, в рамках которого сравнивалась эффективность химиотерапии по схемам «циклофосфамид + цисплатин» и «паклитаксел + цисплатин» после неоптимальной циторедукции. Медиана ПЖ среди пациенток, получавших химиотерапию с использованием паклитаксела, достигла 36 мес. [22].

Вероятной причиной крайне низких показателей выживаемости пациенток в исследованиях CHORUS и EORTC является низкое качество хирургического лечения. В группе первичной циторедукции медиана времени оперативного лечения составила 165–180 минут в исследовании EORTC, в исследовании CHORUS – 120 минут, что может соответствовать недостаточному профессионализму хирургов, приведшему к низкому числу оптимальных и полных циторедуктивных вмешательств. В исследовании CHORUS у 67 (27%) пациенток не была выполнена гистерэктомия, у 61 (24%) пациенток объем хирургического лечения не включал даже двустороннюю сальпингоооариэктомию и оментэктомию, т.е. им была выполнена эксплоративная лапаротомия [16]. Менее чем у 10% пациенток была выполнена тазовая или парааортальная лимфаденэктомия. В обоих исследованиях удаление опухолевых узлов, располагающихся в верхнем этаже брюшной полости, проводилось в единичных случаях. Число полной и оптимальной циторедукций в этих исследованиях подтверждает данную точку зрения.

Chi с соавторами, используя те же критерии включения пациенток, что и авторы исследования EORTC, провели ретроспективное исследование, посвященное изучению отдаленных результатов лечения пациенток с III–IV стадией РЯ после первичной циторедукции. В анализ было включено 285 пациенток. Оптимальная циторедукция была выполнена у 71% пациенток, медиана ВБП составила 17 мес., медиана ПЖ – 50 мес., что почти в 2 раза превышает ПЖ в исследовании EORTC в аналогичной подгруппе больных [17].

В настоящее время проходит рандомизированное исследование III фазы JCOG0302, предварительные результаты которого недавно были опубликованы. Дизайн данного исследования соответствует дизайну исследований EORTC и CHORUS. В нем приняла участие 301 пациентка с диссеминированным РЯ, больные рандомизировались в группу первичной циторедукции с последующим проведением химиотерапии (n=149) или в группу неоадьювантной химиотерапии (n=152) с последующей интервальной циторедукцией. Медиана длительности хирургического лечения была достоверно меньше в группе интервальной циторедукции (273 мин. по сравнению с 341 мин. в группе

первичной циторедукции, $p<0,001$), частота достижения оптимальной циторедукции составила 82% и 37% соответственно. Результаты по ВБП и ОБ больных на данный момент не опубликованы и будут представлены в 2017 г. [23]. Можно предположить, что качество хирургического лечения в данном исследовании было выше, чем в исследованиях CHORUS и EORTC, в связи с чем ожидаемые результаты вызывают большой интерес.

Значимость полной и оптимальной циторедукции при проведении предоперационной химиотерапии

В качестве аргументов в защиту предоперационной химиотерапии ее сторонники выдвигают техническую невыполнимость оптимальной циторедукции на первом этапе лечения пациенток с распространенным опухолевым процессом и повышение вероятности ее достижения после проведения нескольких курсов химиотерапии. Необходимо отметить, что в рандомизированных исследованиях на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии действительно было отмечено увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций. Например, в исследовании CHORUS частота полной циторедукции возросла с 15,5% в группе первичного оперативного лечения до 36,4% в группе предоперационной химиотерапии, а оптимальной циторедукции – с 22,7% до 31,3% [15].

Тем не менее прогностическая значимость полной или оптимальной циторедукции после предоперационной химиотерапии и первичной циторедуктивной операции не одинакова. В подгрупповом анализе исследования CHORUS было выявлено, что ПЖ пациенток в группе первичной циторедукции была дольше в случае достижения оптимальной циторедукции. Медиана ПЖ в данной подгруппе пациенток составила 36,8 мес. в группе первичной циторедукции по сравнению с 23,2 мес. в группе интервальной циторедукции [16]. Примечательно, что ПЖ пациенток в группах полной циторедукции не различалась, медиана ОБ составила 46,9 мес. в группе первичной циторедукции по сравнению с 47,3 мес. в группе интервальной циторедукции. То есть интервальная циторедукция может быть альтернативой первичной только в том случае, если удастся достичь полного отсутствия макроскопических проявлений болезни, во всех остальных случаях интервальная циторедукция проигрывает хирургическому лечению на первом этапе.

Необходимо также отметить, что показатели выживаемости пациенток в группах полной циторедукции в исследованиях CHORUS и EORTC также являются очень низкими. В табл. 3 суммированы данные по результатам лечения пациенток с поздними стадиями РЯ при достижении полной первичной циторедукции.

Таблица 3. Результаты лечения больных раком яичников после полной первичной циторедукции

Автор	Стадия IV	Полная циторедукция	Медиана ВБП	Медиана ПЖ
Chi et al., 2012 (n=285) [17]	36 (17,0%)	69 (24%)	24 мес.	78 мес.
Tanner et al., 2012 (n=576) [18]	85 (14,8%)	207 (35,9%)	26,3 мес.	69,7 мес.
du Bois et al., 2009 (n=3126) [7]	530 (17,0%)	1046 (33,5%)	18,2 мес.	99,1 мес.
Harter et al., 2011 (n=287) [19]	86 (33%)	178 (62%)	(н/д)	69 мес.
Peiretti et al., 2010 (n=259) [20]	60 (24%)	115 (44%)	25,9 мес.	>60 мес.
Winter et al., 2007 (n=1895) [7]	нет данных	437 (23,1%)	33,0 мес.	71,9 мес.

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

Как видно из табл. 3, медиана ПЖ в подгруппах больных с полной циторедукцией, описанная в литературе, значительно превосходит достигнутую в исследованиях EORTC и CHORUS. Схожие результаты отмечаются при оценке результатов лечения пациенток в аналогичных подгруппах в крупнейших метаанализах. Например, в вышеупомянутом метаанализе du Bois с соавторами, опубликованном в 2009 г., медиана ПЖ в группе пациенток с полной циторедукцией (n=1046) составила 99,1 мес. [7].

Представленные выше данные свидетельствуют о существовании феномена клинической неравноценности оптимальной или полной циторедукции при сравнении первичной циторедукции и неоадъювантной химиотерапии. Вероятной его причиной является то, что первичная циторедукция приводит к удалению всех или большинства макроскопических проявлений болезни, а оставшиеся микроскопические очаги, никогда ранее не подвергавшиеся лекарственной терапии, имеют высокий шанс уничтожения после системной химиотерапии. Вследствие этого химиотерапия после первичной оптимальной или полной циторедукции повышает вероятность эрадикации опухолевых клеток, что улучшает отдаленные результаты лечения.

Значительное уменьшение размеров опухоли на фоне проведения предоперационной химиотерапии снижает число крупных трудноудаляемых метастазов, но увеличивает количество мелких опухолевых очагов, которые многие хирурги не считают необходимым удалять во время интервальной циторедукции, надеясь на дальнейший успех химиотерапии. А именно эти метастатические очаги содержат клетки, устойчивые к проведенному ранее лечению, особенно после длительного временного интервала, связанного с послеоперационным восстановительным периодом. Последующая химиотерапия после интервальной циторедукции не всегда способна уничтожить данные типы клеток. Это создает предпосылки для развития резистентности заболевания к лекарственной терапии, что ухудшает отдаленные результаты лечения пациенток. На данный момент эта гипотеза не была подтверждена в проспективных клинических исследованиях, тем не менее в ее пользу свидетельствуют результаты нескольких ретроспективных работ [24, 25].

Однако сопоставимая эффективность первичной и интервальной циторедукции, полученная в исследованиях EORTC и CHORUS, дала толчок к росту популярности неоадъювантной химиотерапии при поздних стадиях РЯ. В период с 2004 по 2013 г. в США частота неоадъювантной химиотерапии увеличилась с 8,6% до 22,6% ($p<0,001$). При этом наибольший рост частоты был отмечен в период с 2007 г. [26]. Аналогичные данные были получены в исследовании, включившем 1538 пациенток, получавших лечение в 6 крупных онкологических центрах в США. В период с 2003 по 2012 г. частота неоадъювантной химиотерапии при IIIc стадии РЯ возросла с 16% до 34%, при IV стадии – с 41% до 62% ($p<0,001$) [27]. Весьма вероятно, что подобная тенденция отмечается и в России, однако отсутствие статистических данных делает невозможным точную оценку частоты применения предоперационной химиотерапии у пациенток с поздними стадиями РЯ.

Существующие данные убедительно показывают, что только выполнение первичной полной или оптимальной циторедукции позволяет достичь наилучших результатов лечения пациенток. Показатели длительной выживаемости больных в вышеупомянутом исследовании GOG-182, у которых, несмотря на выраженную распространенность опухолевого процесса, удалось достичь полной или оптимальной циторедукции, были значительно выше, чем в исследованиях CHORUS и EORTC. Показатель 9-летней ОВ составил 27% в подгруппе пациенток с полной циторедукцией, 15% – в подгруппе с оптимальной циторедукцией, что значительно превосходит показатели в 5–10%, отмеченные на фоне применения неоадъювантной химиотерапии [28].

Роль внутрибрюшинной химиотерапии

Выполнение на первом этапе оптимальной или полной циторедуктивной операции обладает еще одним немаловажным преимуществом с точки зрения последующего лекарственного лечения: в этой категории пациенток возможно проведение химиотерапии с использованием внутрибрюшинных введений химиопрепаратов.

Эффективность внутрибрюшинной химиотерапии была продемонстрирована в ряде исследований. Например, в исследовании GOG-172, результаты которого были опубликованы в 2006 г., медиана ПЖ составила 49,7 мес. в группе стандартной внутривенной химиотерапии паклитакселом и цисплатином по сравнению с 65,6 мес. в группе внутрибрюшинной химиотерапии с использованием тех же препаратов [29].

Еще более впечатляющие данные были представлены Landrum и соавторами в 2013 г. Авторы проанализировали результаты лечения больных, получавших внутрибрюшинную химиотерапию в рамках исследований GOG-172 и GOG-114 (n=428), в зависимости от размера остаточной опухоли. В этих исследованиях принимали участие больные с III стадией РЯ после выполнения оптимальной или полной циторедукции. Медиана ПЖ составила 110 мес. среди пациенток с полной циторедукцией по сравнению с 53,9 мес. в подгруппе больных с размером остаточной опухоли $\leq 0,5$ см и 48,1 мес. в подгруппе пациентов с размерами остаточной опухоли $>0,5$ см [30].

Имеющиеся данные показывают, что внутрибрюшинная химиотерапия является вариантом лечения, позволяющим существенно увеличить выживаемость пациенток с поздними стадиями РЯ в тех случаях, когда на первом этапе удается достичь полной или оптимальной циторедукции. Целесообразность применения этого метода лечения у пациенток после интервальной циторедукции не была изучена в крупных клинических исследованиях и на данный момент неизвестна. Данные опубликованных работ показывают, что внутрибрюшинная химиотерапия может повышать эффективность лечения пациенток после интервальной циторедукции, однако отдаленные результаты лечения значительно уступают тем, которые отмечаются в исследованиях у пациенток после первичной циторедукции [31].

Обсуждение

Сравнение результатов лечения пациенток в проведенных рандомизированных исследованиях с опытом ведущих онкологических клиник убедительно свидетельствует о том, что именно первичная циторедукция должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями РЯ. Значительное улучшение результатов лечения пациенток в этих клиниках стало возможным вследствие повышения квалификации оперирующих хирургов за счет овладения техникой расширенных оперативных вмешательств, в том числе – на верхних этажах брюшной полости. Это повысило частоту выполнения циторедуктивных вмешательств в полном объеме и улучшило отдаленные результаты лечения больных.

По этой причине оперирующие хирурги должны прилагать все усилия для улучшения своих профессиональных навыков и повышения частоты выполнения

полных и оптимальных циторедукций именно на первом этапе лечения, снижая частоту назначения предоперационной химиотерапии. Следует обратить внимание на серьезные недостатки в отечественной практике подготовки оперирующих онкологов-гинекологов. Многие врачи проходят обучение только в профильных гинекологических отделениях, где овладевают лишь ограниченным набором хирургических приемов. Они не получают должного опыта вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства и диафрагме. При этом для выполнения расширенных хирургических манипуляций при распространенном РЯ критически важно, чтобы хирург владел данными навыками.

Для улучшения результатов лечения этих пациенток необходимо реформировать существующие программы подготовки онкогинекологов и предусмотреть обязательное их обучение в различных хирургических отделениях с целью получения опыта оперативных вмешательств в разных анатомических зонах. Кроме того, для улучшения техники и повышения частоты полных циторедукций онкогинекологам следует более тесно взаимодействовать с врачами других хирургических специальностей, если этого требуют интересы пациенток. Во многих случаях это позволит расширить объем операции за рамки привычной экстирпации матки с придатками и удаления (или, чаще, резекции) большого сальника и позитивно отразиться на результатах лечения больных.

Повышение качества хирургического лечения требует одновременного совершенствования хирургического инструментария, анестезиологического и реанимационного сопровождения больных, а также методик лечения интра- и послеоперационных осложнений.

Значительное увеличение количества времени, необходимого для проведения расширенных хирургических вмешательств, также требует дополнительных ресурсов. Нередки ситуации, когда выполнению первичной циторедуктивной операции мешают парамедицинские причины, связанные с организационными ограничениями операционного времени, дефицитом компонентов крови, а также слабым развитием анестезиологической и реанимационной поддержки. Во многих случаях хирурги вынуждены принимать во внимание эти факторы и отдавать предпочтение предоперационной химиотерапии под давлением причин, не связанных напрямую с больной, распространенностью болезни и показаниями к лечению.

Отказ от первичной циторедукции и проведение химиотерапии не является оптимальным лечебным подходом. К нему следует прибегать лишь в явных случаях невозможности выполнения хирургического лечения на первом этапе лечения пациентки. Принятию такого решения должно предшествовать тщательное обследование и обсуждение больной с участием специалистов, владеющих методиками оперативных вмешательств на органах брюшной полости, забрюшинного пространства, при необходимости –

с привлечением специалистов смежных специальностей, например сосудистых хирургов и т. д.

Заключение

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что целью хирургического лечения РЯ должно быть выполнение полной или оптимальной циторедукции на первом этапе лечения больных. Предоперационная химио-

терапия с целью повышения вероятности их достижения не представляется оправданной в связи с ухудшением результатов лечения пациенток. При этом системная терапия на первом этапе лечения больных может быть оправдана, но только в том случае, когда исходное состояние больных или выраженная диссеминация опухолевого процесса делают невозможным радикальное хирургическое лечение. Предоперационная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедукции является вынужденным подходом, применение которого должно быть ограничено.

Информация об авторах

Алексей А. Румянцев, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Александра С. Тюляндина, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atjulandina@gmail.com

Илья А. Pokataev, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-13-22

For citation: Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer. Malignant Tumours 2017; 3: 13–22. (In Russ.)

Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer

A.A. Rumyantsev, A.S. Tjulandina, I.A. Pokataev, S.A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: alexeymma@gmail.com

Abstract: Approximately 70–80% patients with ovarian cancer are diagnosed at advanced stages. Surgical debulking followed by platinum based chemotherapy is a standard frontline treatment for this disease. There is another approach consisted of neoadjuvant chemotherapy followed by a debulking surgery which is on rise. In this article we reviewed the current evidence which highlights the importance of radical surgery aimed to achieve complete or optimal debulking in ovarian cancer patients. We analyzed the results of large randomized clinical trials addressed the issue of efficacy of primary and interval debulking surgery and compared their results to the data about treatment outcomes in leading cancer centers. We drew conclusions about the current role of interval debulking surgery and discussed the ways to improve patient outcomes.

Keywords: ovarian cancer, surgical treatment, primary debulking, interval debulking, chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy

Information about the authors

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD, student, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Alexandra S. Tjulandina, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@gmail.com

Илья А. Покатаев, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

Литература • References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye zabollevaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'), Moscow, 2016, 250 p. (In Russ.)].
- Howlader N., Noone A. M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
- Griffiths C. T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma, Natl. Cancer Inst. Monogr., 1975, Vol. 42, pp. 101–104.
- Hoskins W. J. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol. Oncol., 1994, Vol. 55 (3 Pt. 2), pp. S91–S96.
- Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B. A., Hatem M., Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev., 2011, Issue 8, Art. No. CD007565.
- Winter W. E. 3rd, Maxell G. L., Tian C., Carlson J. W., Ozols R. F., Rose P. G. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, J. Clin. Oncol., 2007, Vol. 25 (24), pp. 3621–3627.
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials, Cancer, 2009, Vol. 115 (6), pp. 1234–1244.
- Crawford S. C., Vasey P. A., Paul J., Hay A., Davis J. A., Kaye S. B. Does Aggressive Surgery Only Benefit Patients With Less Advanced Ovarian Cancer? Results From an International Comparison Within the SCOTROC-1 Trial, J. Clin. Oncol., 2005, Vol. 34, pp. 8802–8811.
- Horowitz N. S., Miller A., Rungruang B., Richard S. D., Rodriguez N., Bookman M. A. et al. Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182, J. Clin. Oncol., 2015, Vol. 8, pp. 937–943.
- Bookman M. A., Brady M. F., McGuire W. P., Harper P. G., Alberts D. S., Friedlander M. et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup, J. Clin. Oncol., 2009, Vol. 9, pp. 1419–1425.
- Chi D. S., Eisenhauer E. L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N. R., Levine D. A. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm, Gynecol. Oncol., 2009, Vol. 114 (1), pp. 26–31.
- Harter P., Muallem Z. M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer, Gynecol. Oncol., 2011, Vol. 121 (3), pp. 615–619.
- Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, N. Engl. J. Med., 2010, Vol. 363, pp. 943–953.
- Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, N. Engl. J. Med., 2010, Vol. 363, pp. 943–953, Supplementary appendix.
- Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, Lancet, 2015, Vol. 386, pp. 249–257.
- Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, Lancet, 2015, Vol. 386, pp. 249–257, Supplementary appendix.
- Chi D. S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M. M. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT), Gynecol. Oncol., 2012, Vol. 124 (1), pp. 10–14.

18. Tanner E.J., Long K.C., Feffer J.B., Leitao M.M. Jr, Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 128 (1), pp. 28–33.
19. Harter P., Muallem Z. M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2011, Vol. 121 (3), pp. 615–619.
20. Pairetti M., Zanagnolo V., Aletti G. D., Bocciolone L., Colombo N., Landoni F. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience, *Gynecol. Oncol.*, 2010, Vol. 119 (2), pp. 259–264.
21. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J. A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial, *Lancet Oncol.*, 2015, Vol. 16 (8), pp. 928–936.
22. van der Burg M. E., van Lent M., Buyse M., Kobierska A., Colombo N., Favall G. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1995, Vol. 332 (10), pp. 629–634.
23. Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K. et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602, *Eur. J. Cancer*, 2016, Vol. 64, pp. 22–31.
24. Luo Y., Lee M., Kim H. S., Chung H. H., Song Y. S. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer, *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95 (36), e4797.
25. Rauh-Hain J. A., Nitschmann C. C., Worley M. J. Jr, Bradford L. S., Berkowitz R. S., Schorge J. O. et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 129 (1), pp. 63–68.
26. Melamed A., Hinchcliff E. M., Clemmer J. T., Bregar A. J., Uppal S., Bostock I. et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States, *Gynecol. Oncol.*, 2016, Vol. 143 (2), pp. 236–240.
27. Meyer L. A., Sronin A. M., Sun C. C., Bixel K., Bookman M. A., Cristea M. C. et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 32, pp. 3854–3863.
28. Narod S., Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? *Gynecol. Oncol.*, 2017, Vol. 144 (2), pp. 238–240.
29. Armstrong D. K., Bundy B., Wenzel L., Huang H. Q., Baergen R., Lele S. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 354, pp. 34–43.
30. Landrum L. M., Java J., Mathews C. A., Lanneau G. S. Jr, Copeland L. J., Armstrong D. K. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 130 (1), pp. 12–18.
31. Mueller J. J., Kelly A., Zhou Q., Iasonos A., Long Roche K., Sonoda Y. et al. Intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer: Feasibility and outcomes at a comprehensive cancer center, *Gynecol. Oncol.*, 2016, Sep 28 [Epub ahead of print].

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-23-29

Лечение больных несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса

А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.А. Буланов, В.Б. Матвеев, Ю.С. Сергеев, И.А. Файнштейн,
Ш.Р. Кашиа, И.А. Курмуков, Т.И. Захарова, С.А. Тюляндин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Для корреспонденции: atryakin@mail.ru

Резюме: При удовлетворительных в целом результатах лечения пациентов с распространенными формами несеминомных герминогенных опухолей наиболее проблемной остается подгруппа пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG и в тяжелом общем состоянии, обусловленном массивной распространенностью опухолевого процесса.

Проведение первого курса химиотерапии у данной категории пациентов сопряжено со значительной токсичностью (инфекционные осложнения, панцитопения, распад опухоли, кровотечения, дыхательная недостаточность) и летальностью. Возможным решением проблемы может быть проведение первого «стабилизационного» курса химиотерапии, не обладающего значимой токсичностью, но позволяющего улучшить состояние пациента и начать полноценные курсы химиотерапии сразу после восстановления показателей крови. В качестве такого курса может выступать режим этопозиды и цисплатины с редукцией доз препаратов на 40–60%.

Данный подход позволяет значительно уменьшить токсичность первого курса терапии, не ухудшая показателей выживаемости.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, несеминома, рак яичка, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин

Введение

Особенностью несеминомных герминогенных опухолей (НГО) является их высокая чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, которая является обязательной в лечении больных, начиная со II стадии заболевания, и позволяет излечивать большинство (70–80%) диссеминированных больных. Тем не менее оставшиеся 20–30% умирают от прогрессирования опухолевого процесса. Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), предложенная в 1997 г. и в настоящее время являющаяся общепринятой, выделяет 3 прогностические группы [1]. Группу неблагоприятного прогноза составляют 16% пациентов, однако стандартной химиотерапией (ХТ) удается излечить лишь половину из них.

Лечение пациентов со значительной распространенностью опухолевого процесса, как правило, имеющих крайне высокие уровни опухолевых маркеров, представляет особые трудности на первом курсе ХТ. Высокая чувствительность опухоли к ХТ, особенности хориокарциномы (развитая сосудистая сеть, склонность к некрозам и кровотечениям) может приводить в процессе первого курса терапии к таким грозным осложнениям, как кровотечение, синдром лизиса опухоли, тяжелая дыхательная недостаточность при множественных метастазах в легких. Нередко приходится сталкиваться с ситуациями, когда из-за исходно тяжелого состояния больных и опасения

вышеуказанных осложнений им отказывают в проведении противоопухолевого лечения, обрекая на смерть. Мы решили предпринять собственный анализ результатов лечения данной группы больных.

Пациенты и методы

Критериями отбора для настоящего анализа явились:

- 1) наличие диагноза распространенной НГО (подтвержденной морфологически или высокими уровнями опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) при типичной клинической картине);
- 2) неблагоприятный прогноз по классификации IGCCCG;
- 3) локализация первичной опухоли в яичке, забрюшинном пространстве или средостении;
- 4) мужской пол;
- 5) возраст старше 15 лет;
- 6) проведение современной индукционной ХТ. Под последней понимались режимы с включением цисплатины и этопозиды (комбинации EP, BEP, PEI, SWOP-3BEP, TBEP, aBEP);
- 7) крайне высокие уровни опухолевых маркеров (АФП > 100 000 МЕ/мл или ХГЧ > 200 000 мМЕ/мл) либо тяжелое (ECOG 3–4) общее состояние на момент начала первой линии химиотерапии;
- 8) период лечения 1987–2012 гг.

Для оценки прогностической роли высокого уровня опухолевых маркеров планировалось сравнение отдаленных результатов лечения со всеми больными НГО с неблагоприятным прогнозом, отобранными по тем же критериям включения, за исключением пункта 7.

Минимальное обследование пациентов включало в себя физикальный осмотр, рентгенографию (или КТ) органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей, яичек (либо КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей), определение уровней опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ и ЛДГ). Все остальные обследования проводились по клиническим показаниям, за исключением МРТ головного мозга. Последнее выполнялось пациентам с уровнем ХГЧ свыше 50000 мМЕ/мл даже при отсутствии симптомов поражения головного мозга.

В качестве режимов химиотерапии допускалось применение следующих комбинаций препаратов. **Комбинация ВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни. **Комбинация аВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни, Г-КСФ 300 мкг п/к 6–10 дни. Курсы проводились каждые 2 недели. **Комбинация РЕИ:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + ифосфамид 1200 мг/м² с уроми-тексаном 1–5 дни. **Комбинация СВОР+ЗВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни 1, 3 недели + карбоплатин (AUC 2) 1 день 2, 4 недели + цисплатин 40 мг/м² 1 день 2, 4 недели + блеомицин 15 мг 120-часовая инфузия 2, 4 недели + винкристин 2 мг 1 день 1–6 недели + блеомицин 15 мг 1 день 1, 3, 5, 6 недели. С 7-й недели проводились 3 курса комбинацией ВЕР с редукцией курсовой дозы блеомицина до 45 мг. **Комбинация ТВЕР:** паклитаксел 175 мг/м² 1 день + цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 ЕД 1, 3, 5 дни + филграстим 5 мкг/кг 6–15 дни.

Все режимы проводились каждые 3 недели (за исключением режима аВЕР, применявшегося каждые 2 недели). Комбинации СВОР, ТВЕР, аВЕР применялись в рамках трех последовательных исследований II фаз [2, 3, 4].

Пациентам с неблагоприятным прогнозом проводились 4 курса вышеуказанными исследовательскими режимами. Число курсов могло быть увеличено до 5–6 в случае проведения первого курса ХТ со значимой редукцией доз (на 40–60%) или при замедленном снижении (отсутствии нормализации к началу третьего курса химиотерапии) уровня АФП или ХГЧ.

Уровни опухолевых маркеров определялись перед каждым курсом ХТ. Рост уровня маркеров к началу второго курса не расценивался как прогрессирование заболевания. УЗИ и рентгенография органов грудной клетки обычно выполнялись каждые 2 курса. После завершения всего запланированного объема ХТ для планирования хирургического

лечения выполнялась КТ всех ранее пораженных анатомических областей.

При достижении полного эффекта больные оставались под наблюдением. Если по завершении ХТ первой линии сохранялись остаточные образования ≥ 1 см, то при технической возможности выполнялось их хирургическое удаление.

Объективный эффект терапии оценивался следующим образом:

Полный ответ (CR) – нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), нет радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы.

Маркер-негативный неполный ответ (ICRm-) – нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остается резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена.

Маркер-позитивный неполный ответ (ICRm+) – опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии. Если в течение последующего месяца после первичной оценки эффекта (14–30 дней после завершения химиотерапии) наблюдается нормализация опухолевых маркеров, самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный.

Продолжительность полного и неполного ответов должна быть не менее 1 месяца.

Прогрессирование заболевания (PD) – рост уровня опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеопасную злокачественную опухоль.

До 2005 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии пациентам вне зависимости от распространенности опухолевого процесса первый курс ХТ проводился в полных дозах. С 2005 г. данный подход был изменен, первый курс ХТ проводился в редуцированных на 40–60% дозах. На практике, в зависимости от тяжести состояния пациента, в первый день вводились цисплатин 20 мг/м² и этопозид 100 мг/м². Последующие аналогичные 1–2 введения препаратов производились с интервалом в 1–3 дня в зависимости от переносимости терапии.

Оценка токсичности ХТ проводилась в соответствии со шкалой СТС АЕ v. 4.03. Общая выживаемость (ОВ) больных рассчитывалась от дня начала ХТ первой линии до даты последнего наблюдения или смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась от даты начала ХТ первой линии до прогрессирования или смерти больного от любой причины.

Таблица 1. Характеристика больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров и всех пациентов с неблагоприятным прогнозом

	Большая распространенность опухоли, n=63	Все больные с неблагоприятным прогнозом, n=202
Первичная опухоль		
яичко	51 (81%)	146 (74%)
забрюшинно	4 (6%)	9 (5%)
средостение	8 (13%)	47 (21%)
Локализация метастазов		
забрюшинные лимфоузлы	49 (78%)	138 (71%)
легкие	50 (79%)	104 (58%)
средостение	13 (41%)	70 (31%)
печень	31 (49%)	54 (32%)
ЦНС	8 (12%)	11 (7%)
НЛВМ	37 (59%)	71 (41%)
Число пораженных анатомических областей		
1–2	23 (37%)	124 (55%)
3	29 (46%)	55 (31%)
≥4	11 (17%)	25 (14%)
Статус ECOG		
0–1	8 (12%)	101 (41%)
2	23 (37%)	101 (47%)
3–4	32 (51%)	–
АФП		
медиана (диапазон, МЕ/мл)	321 (0–359 800)	3 126 (15–359 800)
АФП ≥ 100,000	11 (17%)	–
ХГЧ		
медиана (диапазон, мМЕ/мл)	391 155 (0–35 000 000)	498 (0–35 000 000)
ХГЧ ≥ 200,000	45 (71%)	–

Результаты

С 1987 по 2012 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии получили лечение 265 пациентов с неблагоприятным прогнозом, соответствующих пунктам 1–4 критериев включения. Среди них у 63 пациентов имелись крайне высокие уровни опухолевых маркеров или тяжелое общее состояние вследствие распространенности опухолевого процесса. У 45 (71%) при госпитализации наблюдался крайне высокий уровень ХГЧ, что и определяло распространенность процесса: поражение легких имело место у 79%, печени у 49%. У половины пациентов статус ECOG на момент начала ХТ был 3 или 4. Характеристика больных представлена в табл. 1. У 19 (30%) больных из-за тяжести состояния не была выполнена морфологическая верификация опухоли. Выраженная (3–4 ст.) дыхательная недостаточность отмечалась у 28 (44%) пациентов вследствие множественных метастазов в легкие на фоне высокого ХГЧ (n=22), ТЭЛА (n=2) или массивной опухоли средостения с синдромом верхней полой вены (n=4).

Кровохарканье наблюдалось у 26 из 50 (52%) больных с высоким ХГЧ и множественными метастазами в лег-

кие, а болевой синдром 3–4 ст. – у 20 (32%) пациентов. В качестве первой линии ХТ проводились режимы ВЕР (n=29), СВОР (n=14), ТВЕР (n=11), аВЕР (n=6), PEI (n=2), EP (n=1).

Переносимость терапии

До 2005 г. стандартный подход в лечении пациентов с массивным поражением не отличался от лечения остальных больных: понимая важность поддержания дозовой интенсивности лечения, особенно в такой неблагоприятной группе больных, мы старались провести первый курс ХТ в полных дозах.

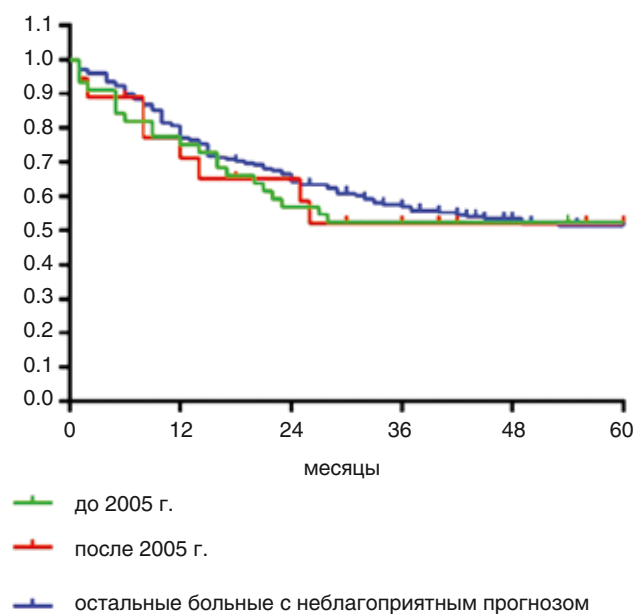
Таким образом, 45 больным проводился первый курс ХТ в полных дозах, оставшимся 18 (начиная с 2005 года) – редуцированный («стабилизирующий») курс ВЕР или EP, обычно включавший в себя лишь два-три дня терапии (редукция на 40–60%) с обязательным назначением Г-КСФ. В последней группе после улучшения общего статуса и при восстановлении показателей кроветворения мы сразу же начинали второй курс ХТ в полных дозах. Медианы срока от начала первого курса до начала второго

Таблица 2. Токсичность химиотерапии у больных с крайне высоким уровнем опухолевых маркеров в зависимости от периода лечения

	До 2005 г. n=45	После 2005 г. n=18	Всего n=63
Токсичность первого курса ХТ			
инфекционные осложнения 3–4 ст. (включая фебрильную нейтропению)	24 (53%)	5 (28%)	29 (46%)
кровотечения 3–4 ст. (распад опухоли)	7 (16%)	2 (11%)	9 (14%)
другая токсичность 4 ст.	3 (7%)	-	3 (5%)
летальность	2 (4%)	1 (6%)	3 (5%)
	n=43	n=17	n=60
Токсичность последующих курсов ХТ			
гематологическая 4 ст.	28 (65%)	11 (65%)	39 (62%)
инфекционные осложнения 3–4 ст.	8 (19%)	4 (24%)	12 (19%)
другая токсичность 4 ст.	2 (5%)	1 (6%)	3 (5%)
летальность	1 (2%)	1 (6%)	2 (3%)

Таблица 3. Частота объективного ответа у пациентов с неблагоприятным прогнозом в зависимости от уровня опухолевых маркеров

	Высокие маркеры (n=60)	Остальные больные (n=192)
Полный ответ	15 (25%)	50 (26%)
НПО, маркеры «-»	20 (33%)	88 (46%)
НПО, маркеры «+»	14 (23%)	29 (15%)
Прогрессирование	11 (19%)	25 (13%)

**Рисунок 1.** ОВ больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров, получавших лечение до 2005 г. (n=45) и после 2005 г. (n=18), а также остальных пациентов с неблагоприятным прогнозом (n=202)

курса в группах до 2005 г. и после 2005 г. составили 22 и 19,5 дней соответственно ($p=0,04$, Mann Whitney test). Причиной изменения в нашей тактике явилась высокая токсичность первого курса ХТ, включавшая в себя инфекционные осложнения (явившиеся причиной смерти у 2 больных), распад опухоли с внутрибрюшными или кишечными кровотечениями, потребовавшими хирургических вмешательств, синдром лизиса опухоли (табл. 2).

Изменение тактики привело к снижению серьезной токсичности с 76% до 39% ($p=0,009$), уменьшив частоту инфекционных осложнений практически вдвое, но не устранив полностью проблему быстрого распада опухоли в момент начала лечения. Так, у двоих больных все-таки развилось внутрибрюшное кровотечение из-за распада конгломерата забрюшинных лимфоузлов, еще один пациент умер в течение двух дней от забрюшинной флегмоны, вызванной распадом забрюшинных лимфоузлов после однократного введения химиопрепаратов. Частота серьезной токсичности последующих курсов ХТ в обеих группах не различалась ($p=0,66$).

Эффективность терапии

Непосредственная эффективность терапии оценена у 60 пациентов с высокими маркерами и у остальных 192 пациентов с неблагоприятным прогнозом (из анализа исключены больные, умершие в процессе первой линии химиотерапии от токсичности). Не было получено различий между обеими группами по частоте благоприятных объективных ответов (58% и 72%, $p=0,16$) (табл. 3).

Редукция доз препаратов на первом курсе ХТ не привела также и к снижению ее эффективности. Так, 5-летняя ОВ у пациентов с крайне высокими опухолевыми маркерами до 2005 г. и после была идентична и составила 52%. Более того, ОВ пациентов группы с крайне высокими маркерами (n=65) совершенно не отличалась от остальных больных (n=202) с неблагоприятным прогнозом ($p=0,59$, HR 0,89, 95% ДИ 0,58–1,36) (рис. 1).

Обсуждение

Проблемы, возникающие при лечении пациентов с неблагоприятным прогнозом, продолжают оставаться актуальными не только с позиции меньшей эффективности терапии, но и ее большей токсичности. Высокий уровень опухолевых маркеров отражает большую распространенность процесса, что часто ассоциируется с выраженной симптоматикой. Особенную опасность представляют больные с дыхательной недостаточностью за счет множественных метастазов в легкие при высоком уровне ХГЧ, которая может в процессе ХТ приводить к развитию тяжелой дыхательной недостаточности и смерти. В патогенезе этого осложнения лежит массивное внутрилегочное кровоизлияние из распадающихся под действием ХТ метастазов либо перифокальный отек окружающей их легочной ткани с последующей суперинфекцией на фоне нейтропении. Данная группа больных была идентифицирована еще в 1980-х годах [5, 6], однако общепризнанных подходов по ее лечению выделено не было.

В своей работе мы также периодически сталкивались с аналогичной проблемой. Попытка проведения первого курса ХТ в полных дозах нередко приводила к серьезным осложнениям в виде кровотечений, тяжелой дыхательной недостаточности и инфекционных осложнений на фоне панцитопении. После 2005 г. мы изменили наш подход и больным с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров, наличием кровохарканья или дыхательной недостаточности стали на первом курсе ХТ ВЕР выполнять редукцию доз этопозида и цисплатина на 40–60% с возможной полной отменой блеомицина и обязательным назначением Г-КСФ. Со второго курса,

после улучшения общего состояния, больные, как правило, могли получать ХТ уже в полных дозах. Данный подход не устранил полностью проблему распада опухоли и связанных с этим осложнений в начале лечения, но позволил практически вдвое снизить частоту тяжелых инфекционных осложнений. Важно, что редукция доз препаратов на первом курсе не привела к ухудшению отдаленных результатов, а ОВ для группы больных с крайне высокими уровнями маркеров была не хуже, чем у остальных пациентов группы неблагоприятного прогноза (5-летняя ОВ 52%).

Схожие данные представил в 2010 г. Massard с соавторами. Начав применение у больных с дыхательной недостаточностью из-за метастатического поражения легких редуцированного режима ЕР, он смог снизить частоту тяжелой дыхательной недостаточности с 87% до 30% и повысить длительную ОВ с 27% до 40% [7]. Проведение первого курса ХТ в редуцированных дозах у тяжелых больных (так называемый «стабилизационный» курс), хотя обычно и не упоминается в рекомендациях по лечению ГО, но уже не является редкостью. Например, в рандомизированном исследовании II фазы MRC TE23 по сравнению комбинации ВЕР с СВОР-ЗВЕР у пациентов с неблагоприятным прогнозом стабилизационный курс химиотерапии был проведен у 27% больных [8]. На сегодняшний день нет четких критериев, позволяющих идентифицировать пациентов, нуждающихся в стабилизационном курсе терапии. В настоящей работе в качестве таких критериев мы использовали не только показатель общего состояния по шкале ECOG, но и уровни АФП и ХГЧ, значения которых для нашего анализа были выбраны достаточно условно.

Информация об авторах

Алексей А. Трякин, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Анатолий А. Буланов, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Всеволод Б. Матвеев, профессор, д. м. н., заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: vsevolodmatveev@mail.ru

Юрий С. Сергеев, к. м. н., доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Игорь А. Файнштейн, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Шалва Р. Кашия, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Илдар А. Курмуков, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: i_a_kurmukov@list.ru

Татьяна И. Захарова, к. м. н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: natalikondakova@rambler.ru

Сергей А. Тюлядин, д. м. н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-23-29

For citation: Tryakin A. A., Fedyanin M. U., Bulanov A. A., Matveev V. B., Sergeev J. S. et al. Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages. Malignant Tumours 2017; 3: 23–29. (In Russ.)

Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages

A. A. Tryakin, M. U. Fedyanin, A. A. Bulanov, V. B. Matveev, J. S. Sergeev, I. A. Fainstein, Sh. R. Kashia, I. A. Kurmukov, T. U. Zakharova, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Abstract: Modern chemotherapy followed by surgery can cure the majority of patients with advanced nonseminomatous germ cell tumors but only half of patients with poor risk according IGCCCG classification. The most challenge is to treat frail patients with highly extensive disease. First cycle of induction chemotherapy associates with high complication rate (severe infections, cytopenia, tumor-lysis syndrome, bleedings, respiratory insufficiency) and mortality.

Using of low-dose first cycle (2–3 days of EP regimen) instead of full-dose one can improve poor patient's status, prevent severe toxicity, allow to start next cycle earlier and does not diminish long-term outcome.

Keywords: germ cell tumors, nonseminoma, testicular carcinoma, α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin

Information about the authors:

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Combined Modalities Treatment, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

Mikhail Y. Fedyanin, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Anatoly A. Bulanov, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Vsevolod B. Matveev, MD, PhD, Professor, Department of Oncurology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: vsevolodmatveev@mail.ru

Jury S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Igor A. Fainstein, MD, PhD, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Shalva R. Kashia, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit No. 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, Leading Researcher of Intensive Care Unit No. 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: i_a_kurmukov@list.ru

Tatjana I. Zakharova, MD, PhD, Pathology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: natalikondakova@rambler.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, Professor, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers, *J. Clin. Oncol.*, 1997, Vol. 15, pp. 594–603.
2. Tryakin A., Tjulandin S., Titov D. et al. C-BOP-3BEP as induction chemotherapy (CT) in nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT) patients with poor prognosis, *J. Clin. Oncol.*, ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004, Vol. 22 (14S), 486P (abstr.).
3. Tryakin A., Fedyanin M., Kanagavel D. et al. Paclitaxel + BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: a phase II study, *Urology*, 2011, Vol. 78 (3), pp. 620–625.
4. Tryakin A., Fedyanin M., Sergeev U. et al. Two-weekly accelerated BEP (aBEP) regimen as induction chemotherapy in intermediate and poor prognosis patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Efficacy results of phase II trial, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33 (suppl.; abstr. e15566).
5. Logothetis C. J., Choriocarcinoma syndrome, *Cancer Bull.*, 1984, Vol. 36, pp. 118–120.
6. Moran-Ribon A., Droz J. P., Leclercq B. et al. Super-high risk germ-cell tumors: a clinical entity. Report of eleven cases, *Support Care Cancer*, 1994, Vol. 2, pp. 253–258.
7. Massard C., Plantade A., Gross-Goupil M. et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann. Oncol.*, 2010, Vol. 21 (8), pp. 1585–1588.
8. Huddart R. A., Gabe R., Cafferty F. H. et al. A Randomised Phase 2 Trial of Intensive Induction Chemotherapy (CBOP/BEP) and Standard BEP in Poor-prognosis Germ Cell Tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604), *Eur. Urol.*, 2015, Vol. 67, pp. 534–543.

пациенткам с метастазами в головной мозг
при HER2+ раке молочной железы*
по сравнению со стандартной
таргетной терапией^{1,2}



 **Кадсила®**
трастузумаб эмтанзин



DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-31-36

Мультимодальный подход к дифференциальной диагностике метастатического поражения при раке молочной железы: описание клинического случая

И.В. Колядина^{1,2}, А.Г. Абдуллаев², Н.Б. Танишина², И.Б. Перфильев², М.Б. Долгушин², А.А. Оджарова², Н.А. Козлов², И.П. Ганьшина², О.В. Чистякова², И.В. Поддубная^{1,2}, О.А. Павликова^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, РФ

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва, РФ

Для корреспонденции: irinakolyadina@yandex.ru

Резюме: Современная комплексная диагностика и качественный морфологический диагноз являются важными условиями выработки оптимального лечебного алгоритма при подозрении на рецидив рака молочной железы. На собственном клиническом примере показана важность мультимодального подхода к дифференциальной диагностике вторичного опухолевого поражения. Благодаря современной клинико-рентгенологической диагностике, интервенционным технологиям, качественному морфологическому анализу и тесному взаимодействию всех членов мультидисциплинарной команды у пациентки с подозрением на рецидив рака молочной железы удалось верифицировать поражение неопухолевого генеза (саркоидоз) и спланировать правильную тактику лечения.

Ключевые слова: рецидив рака молочной железы, саркоидоз лимфоузлов средостения, дифференциальная диагностика опухолевого поражения, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, ПЭТ/КТ с 18F-фторэстрадиолом (ФЭС), транспищеводная биопсия лимфоузлов средостения

В основе современной стратегии лечения распространенного рака молочной железы (РМЖ) лежит не только тщательная оценка клинических факторов и распространенности опухолевого процесса, но и анализ биологических характеристик рецидивной опухоли. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям (NCCN 2.2017, AGO 2016, ESMO-ESO-ABC-3, RUSSCO 2016) персонифицированный подход к терапии предполагает инвазивную верификацию метастатического поражения как минимум из первого рецидива РМЖ [1–4]. В рутинной клинической практике онкологи часто планируют лечебный алгоритм на основании данных только клинического и рентгенологического исследования и пренебрегают возможностью повторной верификации диагноза, особенно при внутригрудных и внутрибрюшных локализациях метастазов РМЖ. Между тем, вероятность обнаружения гетерогенного клона опухоли достаточно высока: по данным NCCN, расхождение в рецепторном статусе между первичной опухолью молочной железы и ее рецидивом достигает 60% по статусу рецепторов эстрогена (ER) и 11% по статусу HER2, что может кардинальным образом изменить лекарственный подход и переломить фатальности ситуации [1]. Важно, что под «маской» метастатического поражения при РМЖ могут скрываться и неопухолевые заболевания, такие как саркоидоз; следствием ошибки в интерпретации данных будет необоснованная смена лекарственного режима или назначение ненужного токсического лечения [5, 6]. Только комплексный мультимодальный подход с привлечением специалистов различного профиля

позволяет провести качественную дифференциальную диагностику, верифицировать диагноз и спланировать оптимальный алгоритм лечения. Важность такого подхода в рутинной практике представляем на собственном примере лечения пациентки.

Клинический пример

Пациентка Ш., 53-х лет, в менопаузе, находится на динамическом наблюдении в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» с 2010 г.

Анамнез заболевания: в 2010 г. в возрасте 46 лет по поводу рака левой молочной железы T2N0M0 II A стадии больной проведено комплексное лечение: органосохраняющая операция, 6 циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме CAF, лучевая терапия на оставшуюся часть левой молочной железы, с 2010 г. пациентка получает эндокринотерапию тамоксифеном 20 мг в сутки. По данным планового морфологического исследования первичной опухоли: опухоль молочной железы имеет строение инвазивного слизистого рака 2 степени злокачественности, ER (+) PR (+) HER21+, в регионарных лимфоузлах – без метастатического поражения. Медико-генетическое консультирование в РОНЦ: при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, значимых герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2 и CHEK2 не выявлено. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови полиморфных вариантов, в гене цитохрома CYP2D6 не выявлено; особенности ге-

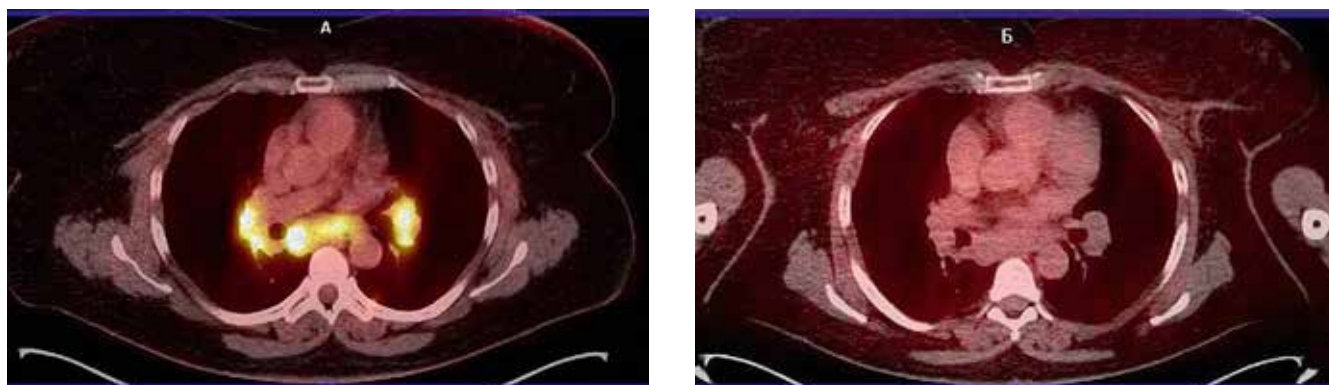


Рисунок 1. ПЭТ/КТ картина увеличения внутригрудных лимфоузлов: А – с патологическим включением 18F-ФДГ; Б – отсутствие патологического включения 18F-ФЭС

нотипа не предполагают снижения чувствительности к тамоксифену.

С января 2017 г. на фоне адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном у пациентки появились жалобы на кашель при физической нагрузке. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлено расширение корней легких. При КТ-исследовании в средостении определяются увеличенные лимфатические узлы: паравазальные – до 0,4 см, цепочка передних паратрахеальных – до 0,7 см, на уровне дуги аорты – до 1 см, трахеобронхиальный справа – 1,2×0,8 см, бифуркационный – 2,3×1,1 см, в корнях обоих легких – множественные лимфатические узлы от 1,1 до 1,6 см. В S5 правого легкого определяется очаг округлой формы с нечеткими контурами, размерами 0,3×0,4 см. В субплевральных отделах S10 левого легкого – очаг до 0,4 см. Заключение: Метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов? Единичные очаговые образования в легких доброкачественного характера (постлучевые изменения). Анализ крови: РЭА – 1,68 нг/мл, СА15.3 – 34,46 Е/мл. Других проявлений прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, локальный статус – без особенностей.

С целью уточнения распространенности и активности опухолевого процесса больной выполнено ПЭТ/КТ в марте 2017 г. с 18F-ФДГ; отмечено повышенное накопление 18F-ФДГ воспалительного (реактивного) характера в одиночном яремном лимфоузле верхней трети шеи справа (макс. SUV 3,56 до 0,5 см), паратрахеальном лимфоузле справа (макс. SUV 3,03 до 1,2 см), в аорто-легочном окне (макс. SUV 2,02 до 1,0 см), бифуркационном (макс. SUV 2,72 до 2,2×1,0 см), корнях легких (справа макс. SUV 2,90 и слева SUV 2,86 до 1,5 см). В легких – без явных «свежих» очаговых и инфильтративных изменений. Заключение: убедительные данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью РФП не получены.

С учетом данных рентгенологического исследования для исключения прогрессирования гормонопозитивного

РМЖ на фоне адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном больной запланировано ПЭТ/КТ с 18F-фторэстрадиолом (18F-ФЭС); за 2 месяца до предполагаемой даты исследования тамоксифен был отменен. На фоне отмены тамоксифена появления каких-либо новых жалоб не отмечено. При выполнении повторной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 14.06.2017 (на фоне отмены тамоксифена в течение двух месяцев) отмечена отрицательная динамика в виде появления метаболической активности и увеличения размеров выявленных изменений: в яремном лимфоузле верхней трети шеи справа макс. SUV 4,00 (ранее был 3,56) до 0,7 см, паратрахеальном лимфоузле справа – макс. SUV 5,84 (ранее 3,03) до 1,6 см, в аорто-легочном окне – макс. SUV 6,07 (ранее 2,02) до 1,0 см, в области бифуркации трахеи – макс. SUV 15,02 (ранее 2,72) до 2,1×5,0 см, корнях легких справа – макс. SUV 15,36 (ранее 2,90) до 4,0 см и слева – SUV 12,74 (ранее 2,86) до 3,5 см. В легких инфильтративных изменений не выявлено, в прикорневых отделах правого легкого отмечаются очаги накопления до 0,4 см: в верхней доле – с макс. SUV до 2,56, в средней доле – с макс. SUV до 1,91, в нижней доле – с макс. SUV до 5,09. Слева в прикорневой зоне нижней доли S10 – очаг 0,6 см с макс. SUV до 2,96. Заключение: получены данные о наличии патологической ткани в указанных лимфоузлах с гиперметаболической активностью 18F-ФДГ (рис. 1А). Однако при выполнении ПЭТ/КТ с 18F-ФЭС от 08.06.2017 очагов повышенного накопления 18F-фторэстрадиола не определялось, что говорит об отсутствии данных о наличии ER+ опухолевой ткани в контрольных лимфоузлах (рис. 1Б).

С учетом изначального гормонопозитивного статуса первичной опухоли, положительного результата ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и отрицательного результата ПЭТ/КТ с 18F-ФЭС можно предполагать, что увеличение внутригрудных лимфоузлов у данной пациентки не связано с основным диагнозом или возможно расхождение в рецепторном статусе между первичной опухолью молочной железы и ее рецидивом.

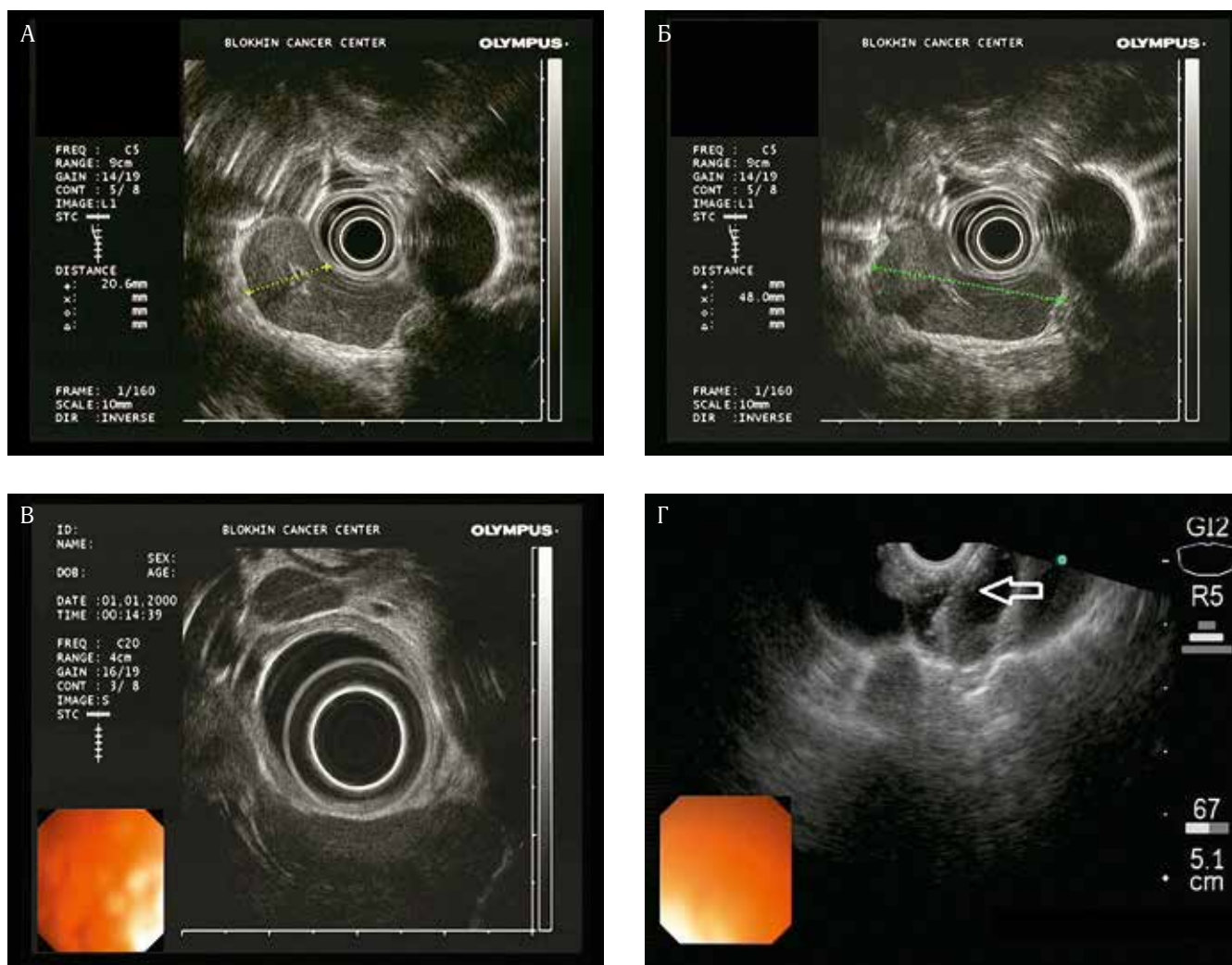


Рисунок 2. Эндосонографическая картина измененных лимфоузлов средостения (А – В) и транспищеводной пункционной биопсии под эндосонографическим контролем (Г)

При подозрении на прогрессирование опухолевого процесса крайне важна морфологическая верификация диагноза интервенционным путем; только цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала позволяет подтвердить (или исключить) наличие опухолевого процесса первичного или вторичного генеза и получить важную информацию о биологических характеристиках опухоли для планирования оптимального лечебного алгоритма. Для оценки возможности биопсии лимфоузлов средостения под контролем ультразвукографии большой выполнен бронхоскопия и эзофагогастродуоденоскопия. При бронхоскопии: просвет трахеи широкий, кольца хорошо дифференцируются, при осмотре правой и левой половины бронхиального дерева просвет доступных осмотру бронхов не изменен. Заключение: опухолевой патологии в трахеобронхиальном дереве нет. Пролапс мембранозной стенки трахеи. Косвенные признаки лимфаденопатии средостения. При эзофагогастродуоденоскопии опухолевой патологии в пищеводе, желудке, луковице 12-перстной кишки не выявлено. Умеренно выраженный поверхностный гастрит.

Выполнена транспищеводная эндосонография средостения. При сканировании визуализируются увеличенные лимфатические узлы средостения 8, 7, 6 и 4L групп (IASLC lymph node map 2009). Измененные лимфатические узлы овальной и полициклической формы размерами до 48×20 мм (П/ПЗ>2). Структура лимфатических узлов гипэхогенная, однородная, капсула не утолщена, хорошо дифференцируется. Экстракапсулярного распространения не выявлено. Лимфоузлы тесно прилежат к пищеводу, без признаков врастания. Под контролем ЭУС выполнена транспищеводная пункционная биопсия лимфатического узла 8 группы, материал направлен на морфологическое исследование.

При цитологическом исследовании пунктата лимфоузлов средостения выявленные изменения соответствуют гранулематозному лимфадениту, необходимо исключить специфический характер поражения – саркоидоз.

При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствует саркоидозу: полосовидные кусочки фиброзной ткани с множественными эпителиоидно-

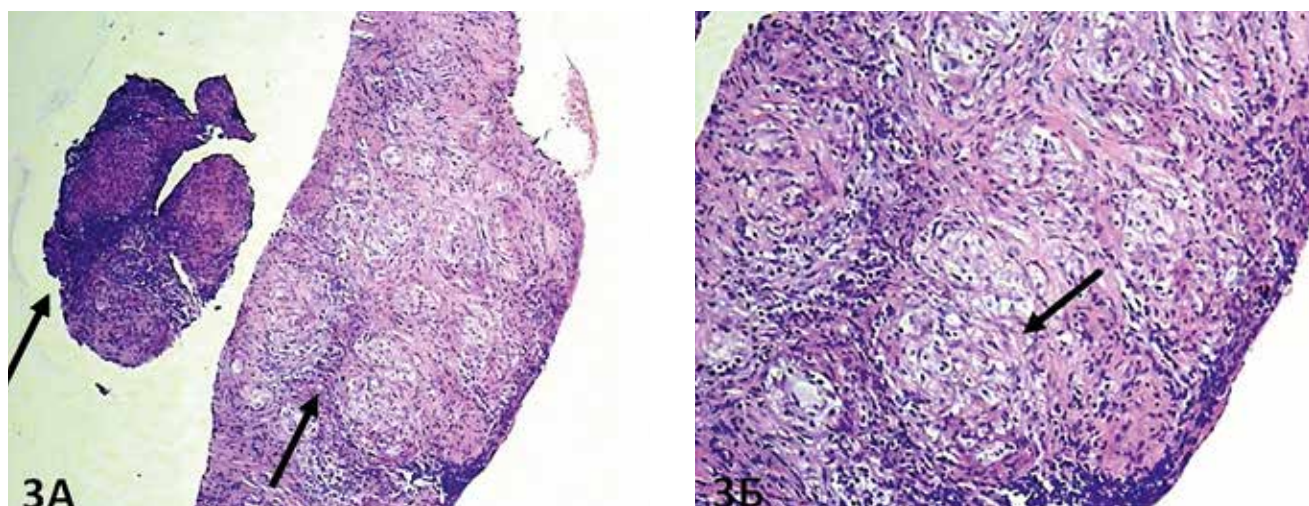


Рисунок 3. Морфологическое исследование биоптата лимфоузлов средостения: гистологическое исследование (А, Б)

клеточными гранулемами (указаны стрелками, рис. 3А), разделенными лимфоидным инфильтратом, без очагов некроза, гематоксилин-эозин, $\times 50$; рис. 3Б – некротизирующиеся мономорфные эпителиоидноклеточные гранулемы (указаны стрелкой) – гистологическая картина саркоидоза, гематоксилин-эозин, $\times 100$.

С учетом полученной морфологической верификации саркоидоза лимфоузлов средостения пациентка направлена на консультацию в специализированный стационар, рекомендована дальнейшая эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сутки.

Заключение

Современный персонифицированный подход в лечении рака молочной железы основывается на комплексной мультимодальной диагностике, позволяющей добиться максимальной продуктивности работы всей мультидисциплинарной команды. Благодаря современной рентгенологической диагностике и активным интервенционным вмешательствам удастся получить качественный материал для полноценного морфологического исследования, что крайне важно для верификации опухолевого поражения и исключения патологии неопухолевого генеза.

Информация об авторах

Ирина В. Колядина, д. м. н., с. н. с. Научно-исследовательского центра, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Амир Г. Абдуллаев, д. м. н., и. о. заведующего хирургическим отделением диагностики опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Нина Б. Танишина, к. м. н., м. н. с. отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Илья Б. Перфильев, к. м. н., и. о. заведующего эндоскопического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Михаил Б. Долгушин, д. м. н., зав. отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Акуль А. Оджарова, к. м. н., с. н. с. отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Николай А. Козлов, к. м. н., врач-патологоанатом отдела патологической анатомии человека ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Инна П. Ганьшина, к. м. н., в. н. с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Ольга В. Чистякова, к. м. н., в. н. с. лаборатории клинической цитологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Ирина В. Поддубная, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Ольга А. Павликова, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-31-36

For citation: Kolyadina I.V., Abdullaev A.G., Tanishina N.B., Perfiliev I.B., Dolgushin M.B. et al. Multimodal approach to differential diagnosis of breast cancer metastatic lesions: case report. Malignant Tumours 2017; 3: 31–36. (In Russ.)

Multimodal approach to differential diagnosis of breast cancer metastatic lesions: case report

I. V. Kolyadina^{1,2}, A. G. Abdullaev², N. B. Tanishina², I. B. Perfiliev², M. B. Dolgushin², A. A. Odzharova², N. A. Kozlov², O. V. Chistyakova², I. P. Ganshina², O. V. Chistyakova², I. V. Poddubnaya^{1,2}, O. A. Pavlikova^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: irinakolyadina@yandex.ru

Abstract: Modern complex and morphological diagnostics are important conditions for optimal therapeutic algorithm development if breast cancer relapse is suspected. This article shows the importance of a multimodal approach to the differential diagnostics of secondary tumor lesions. Modern clinical and radiologic evaluation, interventional technologies, trustworthy morphological investigation and multidisciplinary teamwork facilitated to make correct diagnosis of sarcoidosis in patient with lesions suspicious for breast cancer relapse and schedule correct treatment.

Keywords: breast cancer relapse, sarcoidosis of the mediastinal lymph node, differential diagnosis of the tumor lesion, 18F-FDG PET/CT, 18F-fluoroestradiol (18F-FES) PET/CT, transesophageal biopsy of mediastinal lymph nodes

Information about the authors

Irina V. Kolyadina, PhD, MD, Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the base of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Amir G. Abdullaev, PhD, MD, Head of the Surgical Department of the Tumor Diagnostic, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nina B. Tanishina, PhD, Researcher, Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ilya B. Perfiliev, PhD, Head of the Endoscopic Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail B. Dolgushin, PhD, MD, Head of the Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Akgul A. Odzharova, PhD, Researcher, Department of Positron Emission Tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolai A. Kozlov, PhD, Head of the Department of Pathological Human Anatomy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Inna P. Ganshina, PhD, MD, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Olga V. Chistyakova, PhD, Researcher, Clinical Cytology Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Irina V. Poddubnaya, PhD, MD, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the base of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Olga A. Pavlikova, PhD student, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the base of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

.....

Литература • References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2017, www.nccn.org.
2. Diagnosis and Treatment of patients with Primary and Metastatic Breast Cancer Guidelines Breast. Version 2016.1, www.ago-online.de.
3. Cardoso F., Costa A., Senkus E. et al. 3rd ESO – ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3), *Annals of Oncology*, 2017, Vol. 28, pp. 16–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw544.
4. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. 2016. URL: www.rosoncweb.ru. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-97-122. [Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO po lekarstvennomu lecheniyu invazivnogo raka molochnoi zhelezy, 2016, www.rosoncweb.ru. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-97-122].
5. Altinkaya M., Altinkaya N., Hazar B. et al. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer in a patient with early-stage breast cancer, *Ulus. Cerrahi Derg.*, 2015 Jul, Vol. 32 (1), pp. 71–74. DOI: 10.5152/UCD.2015.2989.
6. Kim H. S., Lee S. Y., Oh S. C. et al. Case Report of Pulmonary Sarcoidosis Suspected to be Pulmonary Metastasis in a Patient with Breast Cancer, *Cancer Res. Treat.*, 2014 Jul, Vol. 46 (3), pp. 317–321. DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.317.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-37-44

Брахитерапия с использованием источников I-125 у больных группы умеренного риска

А. В. Петровский^{1,2}, В. А. Амосова², В. А. Черняев¹, Д. Е. Автомонов², Б. В. Бухаркин¹, В. Н. Шолохов¹,
Д. А. Рошин³, М. И. Нечушкин¹, В. Б. Матвеев¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ», Москва, Россия

Введение: Для лечения локализованного РПЖ группы умеренного риска возможно применение нескольких лечебных подходов, включая радикальную простатэктомию, дистанционную радиотерапию, брахитерапию, криотерапию, гормональную терапию, а также динамическое наблюдение.

Цель: Провести оценку результатов выполнения низкодозной брахитерапии с использованием источников I-125 у пациентов РПЖ группы умеренного риска.

Материалы и методы: В анализ включено 86 больных в возрасте от 48 до 76 лет (медиана возраста 66 лет). Всем пациентам проведена имплантация источников йод-125 в предстательную железу. Суммарная очаговая доза (СОД) на простату составила 145 Гр. Контроль ПСА после операции проводился каждые 3 мес. в течение первого года, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет и далее ежегодно. Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера с учетом влияния таких факторов, как возраст, D90 на предстательную железу, V100 предстательной железы, предоперационная антиандрогенная терапия. Оценка субъективных показателей качества жизни была проведена при помощи стандартизованных анкет IPSS.

Результаты: При медиане наблюдения 60 мес. 5-летние показатели без ПСА-рецидивной, опухолево-специфической и общей выживаемости составили 90,5%, 100% и 95,2% соответственно. Изучаемый метод лечения обладает приемлемым спектром осложнений. Уретрит 1 степени по категории RTOG в течение 1 мес. после операции развился у 60 (69,3%) пациентов, при этом к 6-месячному сроку наблюдения симптомы дизурии оставались лишь у 11 (13,3%) больных, что было ассоциировано с хронической мочевиной инфекцией, устойчивой к антибактериальной терапии. Лучевой ректит 1 степени в течение 1 мес. после операции развился у 2 (2,1%) пациентов, при этом к 6-месячному сроку наблюдения симптомы ректита были купированы у всех больных. До проведенного лечения количество баллов по шкале IPSS составило 0–7 баллов – n=63 (74%), 8–19 баллов – n=23 (26%) (медиана IPSS 5,7). Через 1 мес. число пациентов с умеренной симптоматикой увеличилось до 69,3%, через 6 мес. после окончания лечения среднее значение IPSS составило 10 баллов. Через 12 мес. 0–7 баллов зарегистрировано у 94% пациентов.

Заключение: При выполнении брахитерапии постоянными источниками I-125 у больных умеренной группы риска получены очень хорошие функциональные и онкологические результаты. Данный метод обеспечивает отличный контроль уровня ПСА при медиане наблюдения 65 мес. и при этом обеспечивает высокое качество мочеиспускания в отдаленные сроки после лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, качество жизни, брахитерапия I-125, умеренный риск, гормонотерапия

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых широко распространенных злокачественных опухолей у мужчин, лечению которой с каждым годом уделяется все больше внимания. Это обусловлено тем, что в течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости данной патологией как в России, так и во всем мире. В структуре онкологических заболеваний у мужчин в ряде стран РПЖ выходит на 2–3 место после рака легких и желудка, в США – на первое место [1]. В России РПЖ занимает 2 место среди онкологических заболеваний у мужчин, в 2015 г. зарегистрировано 38812 новых случаев, средний возраст заболевших составил 69,6 лет. При этом за последние 10 лет заболеваемость на 100000 населения увеличилась с 20,08 до 40,23 человек, демонстрируя среднегодовой темп прироста в 6,68% (прирост = 105,65% с 2005 по 2015 г.), что является са-

мым высоким показателем среди всех онкологических заболеваний у мужчин [2].

Для лечения локализованного РПЖ возможно применение нескольких лечебных подходов, включая радикальную простатэктомию, дистанционную радиотерапию, брахитерапию, криотерапию, гормональную терапию, а также динамическое наблюдение. При определении тактики лечения пациентов локализованного РПЖ решающее значение имеет оценка риска прогрессирования. На сегодняшний день в клинической практике применяется стратификация пациентов по группам риска [3], в основу которой положена шкала, предложенная в 1998 г. D'Amico. Согласно данной классификации к группе низкого риска относятся пациенты с клинической стадией T1-2a, с уровнем простатспецифического антигена ПСА ≤ 10 нг/мл, суммой баллов по шкале

Глисона ≤ 6 ; к группе умеренного риска – пациенты с ПСА от 10 до 20 нг/мл, индексом Глисона = 7 или клинической стадией T2b; к группе высокого риска были отнесены пациенты с ПСА > 20 нг/мл, индексом Глисона > 7 или клинической стадией $\geq T2c$. Для каждой такой группы характерна определенная тактика и методы лечения.

Согласно практическим рекомендациям по диагностике и лечению рака предстательной железы Ассоциации онкологов России (АОР) [4], для пациентов РПЖ группы умеренного риска прогрессирования заболевания и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет обычно проводятся ДЛТ в сочетании с коротким курсом гормонотерапии (4–6 мес.) или РПЭ с возможной лимфаденэктомией. Альтернативой может служить внутритканевая лучевая терапия – брахитерапия. Основные преимущества метода заключаются в малоинвазивности, удобстве проведения, возможности сохранения качества жизни, сравнимого с дооперационным уровнем, минимальные осложнения и сроки госпитализации.

Цель исследования

Оценка непосредственных и отдаленных онкологических результатов и качества жизни пациентов группы умеренного риска РПЖ после проведенной брахитерапии с использованием источников I-125.

Материалы и методы

В период с 01.01.2004 по 01.01.2014 в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина была выполнена брахитерапия 321 больному, из которых 86 соответствовали критериям РПЖ умеренного риска по D'Amico. Все они имели морфологически подтвержденный рак предстательной железы. Медиана возраста составила 66 лет (от 48 до 76). ПСА колебался в пределах от 10 до 20 нг/мл у 50 (58,1%) пациентов, у 36 (41,9%) больных составлял ≤ 10 нг/мл. Стадия T1c зарегистрирована у 16 (18,6%) больных, T2a (67,4%) – у 58, T2b (14%) – у 12 пациентов. Распределение согласно градации по шкале Глисона было следующим: ≤ 6 баллов у 74 (86,0%) пациентов, 7 баллов – у 12 (14%).

Из 86 пациентов 24 (27,9%) проводилась неоадъювантная гормонотерапия с целью уменьшения объема простаты при исходном V > 50 мл. Основными методами гормонотерапии были агонисты ЛГРГ, антиандрогены либо их сочетание (МAB); длительность применения препаратов до момента имплантации радиоактивных источников составила 2–6 мес.

Всем пациентам до оперативного вмешательства с целью исключения метастатического процесса выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного простран-

Таблица 1.

Параметр	Значение
Медиана возраста (годы)	66 (48–76)
Значение ПСА	
≤ 10 нг/мл	36 (41,9%)
10–20 нг/мл	50 (58,1%)
T1c	16 (18,6%)
T2a	58 (67,4%)
T2b	12 (14%)
Сумма Глисона ≤ 6	74 (86%)
Сумма Глисона = 7	12 (14%)

Таблица 2.

Показатель	Значение
Время операции (мин)	75 (40–180)
Число игл	22,1 (16–35)
Число имплантированных зерен	68,2 (35–130)
Общая активность, mCi	29,98 (16,5–50,6)
V100 простаты (%)	98,02 (94,2–100)
D90 простаты, Гр	172,4 (152,8–188,8)
D10 уретры, Гр	194,2 (176,7–218)
D10 прямой кишки, Гр	146,2 (116,9–168,8)
V прямой кишки, получившей 100% дозы, см ³	0,84 (0,03–1,98)

ства, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография малого таза.

На момент выполнения брахитерапии медиана ПСА составила 11,08 нг/мл, средний объем предстательной железы – 37,2 см³. Под УЗ-контролем всем больным была проведена имплантация источников I-125 на фиксирующей нити с активностью на день введения от 0,33 до 0,7 mCi. Дозиметрическое планирование осуществлялось с помощью программного обеспечения PSID и происходило в он-лайн режиме. В зависимости от объема предстательной железы и активности источников каждому пациенту было имплантировано от 35 до 130 зерен. Суммарная очаговая доза на предстательную железу у всех пациентов составила 145 Gy. Общая активность колебалась от 16,5 до 50,6 мКи. Доля предстательной железы, получившая 100% дозы, составила в среднем 98% (94,2–100%). Доза, полученная 90% объема предстательной железы (pD90), колебалась от 152,8 до 188,8 Гр (медиана 172,4 Гр). Медиана дозы на 1% поверхности уретры (uD1) составила 206,8 Гр, uD10 – 195,3 Гр; Медиана дозы на 1% поверхности прямой кишки (rD1) – 173,4 Гр, rD10 – 149,5 Гр. Среднее время операции составило 75 (40–180) минут. Проведенный дозиметрический контроль показал полное соответствие НРБ-99 и ОСПОРБ-99.

Послеоперационный контроль ПСА проводился каждые 3 мес. в течение первого года, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет и далее ежегодно. Биохимическим рецидивом считали повышение уровня ПСА ≥ 2 нг/мл

от надир. Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера. Оценка субъективных показателей качества жизни была проведена при помощи стандартизованных анкет IPSS.

Результаты

Полученные непосредственные и отдаленные результаты были оценены у 86 пациентов. Медиана наблюдения – 60 мес. (34–156 мес.). За время наблюдения прогрессирование основного заболевания в изучаемой группе наблюдалось у 7 больных, 3 пациента умерло в связи с прогрессированием онкологического заболевания другой локализации (рак легкого, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы).

После проведенной брахитерапии пациенты выписывались из стационара на вторые сутки. Интраоперационных осложнений не было. Все пациенты получали поддерживающую терапию с использованием антибактериальных, противовоспалительных препаратов, альфа-адреноблокаторов в течение 3-х первых месяцев послеоперационного периода, что позволило практически избежать острой задержки мочи (в нашем исследовании частота ОЗМ составила 6%) и снизить до минимума дизурические явления в оцененной группе пациентов. Оценка осложнений выполненного лучевого лечения показала, что уретрит 1–2 степени по категории RTOG в течение 1 мес. после операции развился у 60 (69,3%) пациентов, при этом к 6-месячному сроку наблюдения симптомы дизурии оставались у 11 (13,3%) больных, что было ассоциировано с хронической мочевиной инфекцией, устойчивой к антибактериальной терапии. Уретрит 3 степени был зафиксирован у 3 (3%) пациентов в течение первого месяца и сохранился у одного (1,1%) из них через полгода наблюдения. Лучевой ректит 1 степени в течение 1 мес. после операции развился у 2 (2,1%) пациентов, при этом к 6-месячному сроку наблюдения симптомы ректита были купированы у всех больных. Выполненная через 1 мес. после имплантации компьютерная томография с последующей дозиметрией показала удовлетворительное ($D_{90} > 145$ Gy) дозное распределение у всех больных (рис. 1).

Результаты лечения оценивались: по уровню ПСА, клиническим и радиологическим проявлениям заболевания, оценке качества мочеиспускания по международной шкале IPSS.

К моменту начала лечения уровень общего ПСА колебался в пределах от 10 до 20 нг/мл у 50 (58,1%) больных, у 36 (41,9%) пациентов ≤ 10 нг/мл. Через 3 мес. после окончания лечения уровень общего ПСА в 97% не превышал 4 нг/мл (медиана 1,76 нг/мл); через 6 мес. зафиксирован уровень ПСА 1,5 нг/мл; 9 и 12 мес. у большинства пациентов ПСА был не выше 1 нг/мл (рис. 2).

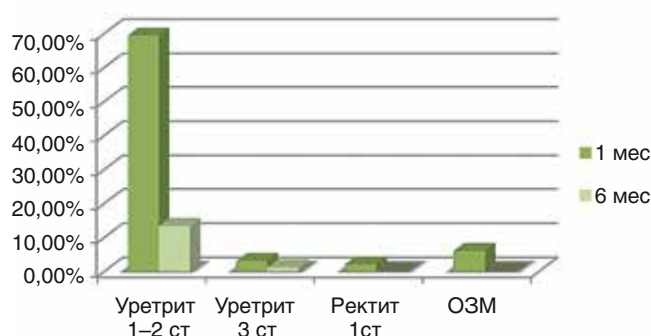


Рисунок 1. Лучевые осложнения RTOG

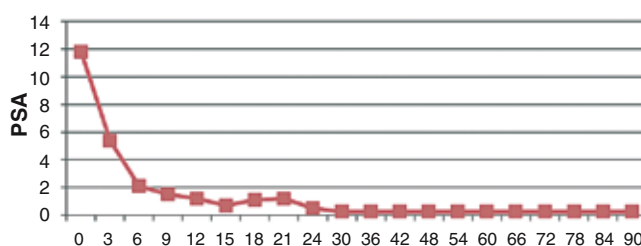


Рисунок 2. Изменение уровня ПСА после брахитерапии

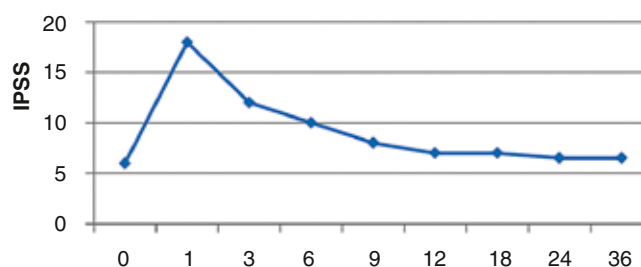


Рисунок 3. Изменение уровня IPSS после брахитерапии

Таблица 3. Анализ 5-летней выживаемости

5-ти летняя выживаемость	
Общая	95,2%
Болезнь-специфическая	100%
Без клинического рецидива	92,9%
Без биохимического рецидива	90,5%

Вместе с тем у части пациентов наблюдался небольшой скачок ПСА через 15–24 мес. после проведения брахитерапии (так называемый PSA-bounce). Данный феномен не связан с прогрессированием заболевания и может возникать в течение первых трех лет после ЛТ. Вследствие этого биохимический рецидив диагностируется только при повышении уровня ПСА на 2 нг/мл по сравнению с минимальным достигнутым значением (надир) в соответствии с рекомендациями ASTRO [5].

До начала лечения объем предстательной железы у 24 больных был более 50 мл. С целью его уменьшения

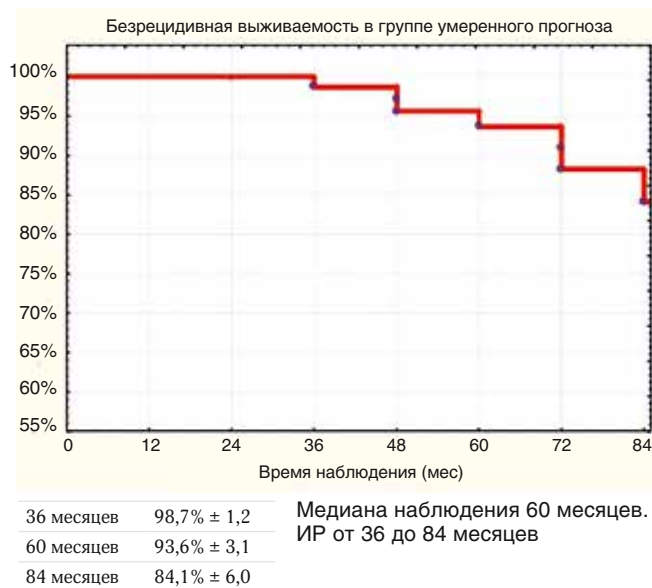


Рисунок 4. Общая безрецидивная выживаемость в группе умеренного прогноза

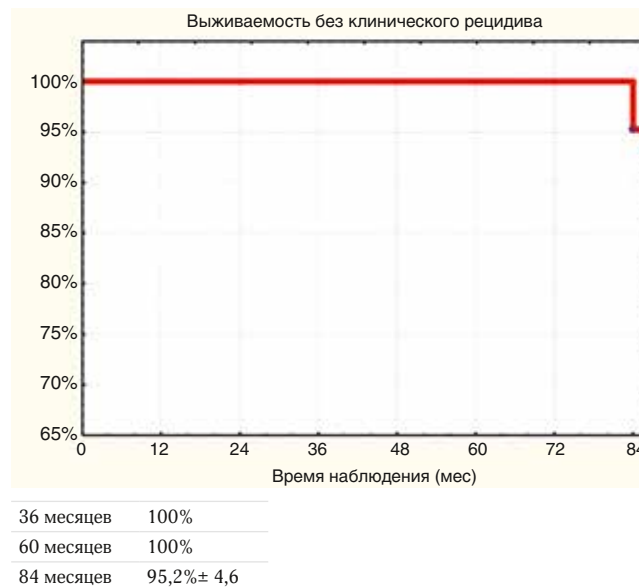


Рисунок 6. Выживаемость без клинического рецидива в группе умеренного прогноза

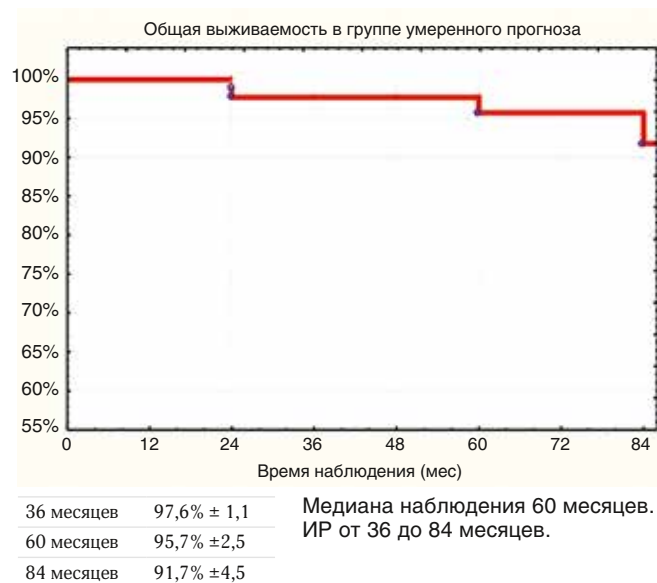


Рисунок 5. Общая выживаемость в группе умеренного прогноза

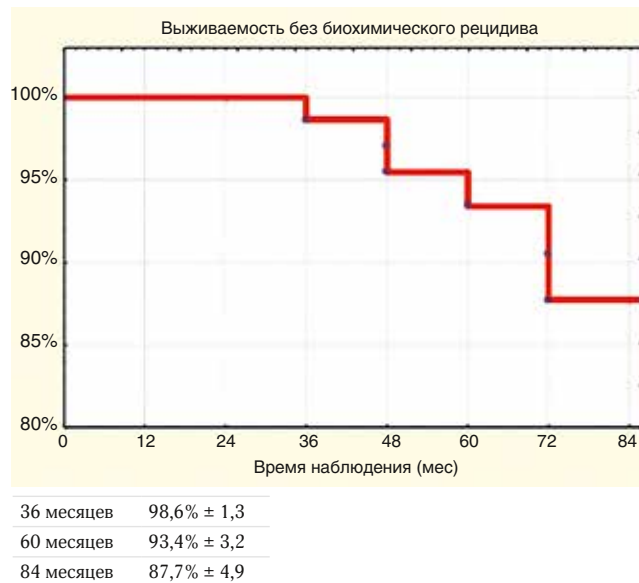


Рисунок 7. Выживаемость без биохимического рецидива в группе умеренного прогноза

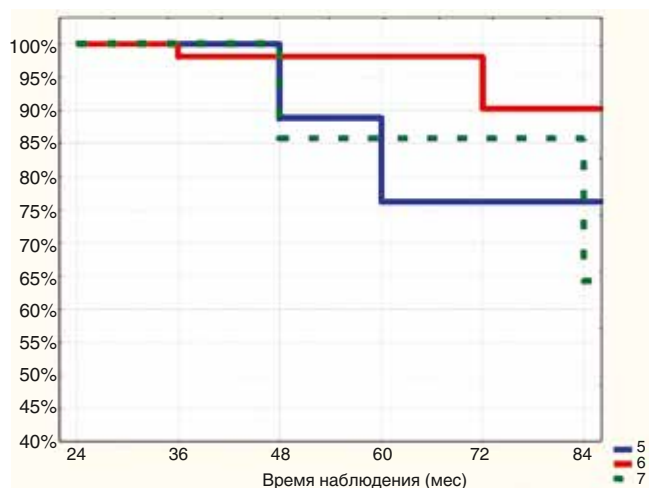
этим пациентам (27,9%) проводилась неoadъювантная гормонотерапия агонистами ЛГРГ, антиандрогенами или их комбинацией (МАН) в течение 2–6 мес., что позволило снизить объем ПЖ в среднем на 36,1% и уровень ПСА – на 84,5%.

До проведенного лечения количество баллов по шкале IPSS составило 0–7 баллов – n=63 (74%), 8–19 баллов – n=23 (26%) (медиана IPSS 5,7). Через 1 мес. число пациентов с умеренной симптоматикой увеличилось до 69,3%, через 6 мес. после окончания лечения среднее значение IPSS составило 10 баллов. Через 12 мес. 0–7 баллов зарегистрировано у 94% пациентов (рис. 3).

Оценка отдаленных результатов лечения производилась путем расчета безрецидивной, болезнь-специ-

фической, общей выживаемости. Анализ результатов показал, что при медиане послеоперационного наблюдения 60 мес. общая выживаемость составила 95,2%, без биохимического рецидива выявлено 90,5% пациентов, без клинического рецидива – 92,9%, болезнь-специфическая выживаемость – 100% (табл. 3, рис. 4–7).

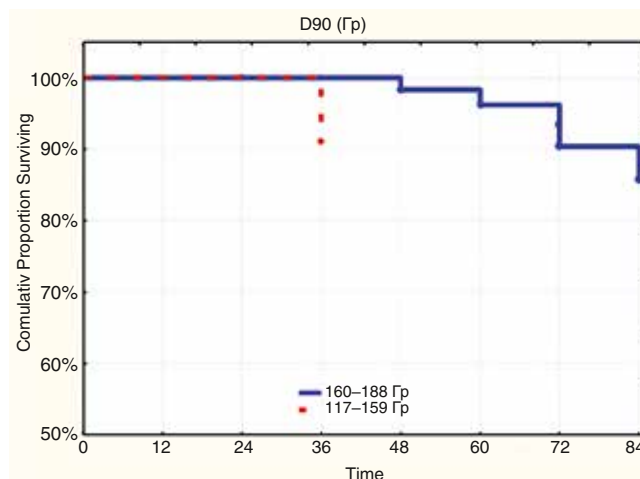
Был проведен регрессионный анализ для оценки влияния на выживаемость без ПСА-рецидива следующих факторов: D90 на предстательную железу, V100 предстательной железы, предоперационная ГТ, сумма Глисона (рис. 8–11). Согласно данному анализу ни один из перечисленных факторов не оказывал достоверного влияния на результаты лечения.



Глисон = 5	74,6%
Глисон = 6	98,01%
Глисон = 7	84,6%

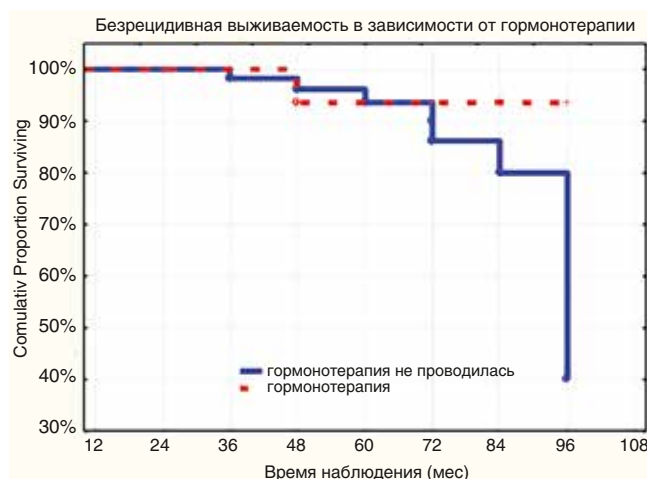
$p = 0,233$, различия статистически не значимы

Рисунок 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от суммы Глисона



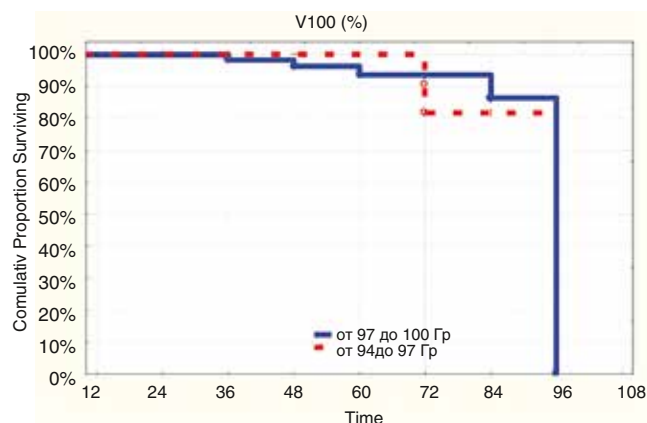
$p=0,615$, различия статистически незначимы

Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость в зависимости от D90



$p=0,250$, различия статистически незначимы. Медиана наблюдения 60 месяцев. ИР от 36 до 84 месяцев

Рисунок 9. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения неoadъювантной гормонотерапии



$p=0,725$, различия статистически незначимы

Рисунок 10. Безрецидивная выживаемость в зависимости от V100

Обсуждение

В последние годы выбор метода лечения больных группы умеренного риска РПЖ продолжает оставаться крайне актуальным вопросом. Хирургическое лечение не всегда возможно вследствие возраста пациента, наличия выраженных сопутствующих патологий, вероятности послеоперационных осложнений. Дистанционная лучевая терапия также имеет ограничения в применении: подведение высоких доз сопряжено с повышением риска осложнений со стороны мочевого пузыря, прямой кишки. В связи с этим требуется прицельный малоинвазивный метод с сохранением высокого качества жизни пациента. Таким методом является брахитерапия – эффективный способ лечения локализованного РПЖ, обеспечивающий отличные онкологические результаты.

Так, согласно данным мета-анализа, включающим результаты более 1400 опубликованных исследований [6], брахитерапия в качестве монотерапии обеспечивает сравнимый результат с РПЭ и ДЛТ при оценке выживаемости без биохимического рецидива. Многочисленные клинические исследования доказали безопасность и эффективность брахитерапии [7,8], в том числе радиационной онкологической группой (RTOG) [9,10].

Так, используя низкодозную брахитерапию в монорежиме в группе пациентов с промежуточным риском, J.C. Blasko и соавт. отметили 9-летнюю БРВ 82% [11]. В работе L. Potters и соавт. 12-летняя выживаемость без прогрессирования составила почти 80%. [12]. Эффективность брахитерапии в монорежиме подтвердила и группа во главе с N.N. Stone – 12-летняя БРВ 79,2% [13]. Таким образом, анализ ряда исследований низкодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы показывает, что 5-летний показатель безреци-

дивной выживаемости находится в диапазоне от 71% до 93% и 10-летний – от 65% до 85% [14–19], что соответствует таковым показателям при применении как РПЭ, так и ДЛТ в сочетании с краткосрочной ГТ.

В результате проведенного нами исследования оценка отдаленных результатов показала, что безрецидивная выживаемость составляет 90,5%, что сопоставимо или даже несколько выше, чем в описанных исследованиях.

Специфическим осложнением, возникающим при данном виде оперативного вмешательства, является самостоятельная миграция источников после их установки, вследствие чего реальное распределение дозы может отличаться от запланированного. Поэтому через 1 мес. после имплантации была выполнена дозиметрия, которая показала удовлетворительное дозное распределение у всех больных.

Кроме того, ввиду анатомических особенностей расположения предстательной железы воздействие на нее механических и физических методов лечения может привести к значительным осложнениям со стороны мочеполовой системы. Задержка и недержание мочи, воспаления мочевых путей, эректильная дисфункция – наиболее частые осложнения, возникающие на фоне или после проведенного лечения.

Примерно у 2–4% пациентов наблюдается дизурия, требующая в дальнейшем катетеризации либо наложения эпистомы. В проведенном исследовании уретрит 1 степени в течение 1 мес. после операции развился у 60 (69,3%) пациентов, однако в течение короткого периода времени (уже к 6-месячному сроку наблюдения) симптомы дизурии остались только у 11 (13,3%). Установлено, что прогностическими факторами развития острой задержки мочеиспускания являются объем предстательной железы и индекс

IPSS, в то время как доза облучения не увеличивает частоту данного осложнения [20], что совпадает с результатами нашего исследования. При проведении оценки влияния на возникновение лучевых повреждений такого фактора, как D1 на уретру, в нашем исследовании статически значимых данных получено не было.

Согласно проведенному нами анализу такие показатели, как D90 на предстательную железу, V100 предстательной железы, предоперационная антиандрогенная терапия и сумма Глисона по отдельности не оказывают влияния на общие показатели выживаемости. Это можно объяснить небольшим количеством больных (всего 86 пациентов), а также полученными высокими показателями выживаемости. Дальнейшее накопление клинических и дозиметрических данных позволит выявить новые прогностические факторы, влияющие на лечение больных раком предстательной железы с использованием постоянных имплантатов.

Заключение

Таким образом, выполнение низкодозной брахитерапии постоянными источниками I-125 у больных умеренной группы риска обеспечивает очень хорошие функциональные и онкологические результаты. Данный метод обеспечивает отличный контроль уровня ПСА при медиане наблюдения 65 мес., характеризуется низким уровнем осложнений, при этом обеспечивая высокое качество мочеиспускания в отдаленные сроки после лечения, а также короткими сроками пребывания в стационаре и реабилитации больных после вмешательства.

Информация об авторах

Александр В. Петровский, к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Виктория А. Амосова, клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Виталий А. Черняев, к.м.н., с.н.с. отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Дмитрий Е. Автомонов, к.м.н., ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Борис В. Бухаркин, д.м.н., н.с. отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Владимир Н. Шолохов, профессор, д.м.н., в.н.с. отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Дмитрий А. Рошин, к.м.н., руководитель отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

Михаил И. Нечушкин, профессор, д.м.н., в.н.с. отделения радиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Всеволод Б. Матвеев, профессор, д.м.н., заведующий отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-37-44

For citation: A.V. Petrovsky, V.A. Amosova, V.A. Chernyaev, D.E. Avtomonov, B.V. Buharkin at al. The results of I-125 brachytherapy in patients of moderate-risk prostate cancer. *Malignant Tumours* 2017; 3: 37–44. (In Russ.)

The results of I-125 brachytherapy in patients of moderate-risk prostate cancer

A.V. Petrovsky^{1,2}, V.A. Amosova², V.A. Chernyaev¹, D.E. Avtomonov², B.V. Buharkin¹, V.N. Sholokhov¹, D.A. Roshin³, M.I. Nechushkin¹, V.B. Matveev¹

¹ Research Institute for Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Russia

Background: The treatment for moderate-risk prostate cancer patients include several methods. There are radical prostatectomy, radiotherapy, brachytherapy, cryotherapy, hormone therapy, and dynamic observation.

Purpose: The goal of our study was to analyze the results of brachytherapy using I-125 in patients with moderate-risk prostate cancer.

Materials and methods: Eighty six patients at the age of 48 to 76 (median 66 years) were included in the analysis. Implantation of iodine-125 sources was performed in all patients. The total dose to the prostate was 145 Gy. PSA monitoring after surgery was performed every 3 months during the first year, then every 6 months for the next 3 years, and then – annually. Survival was estimated using the Kaplan – Meier scale considering such factors as age, the D90 to the prostate, the V100 prostate, preoperative anti-androgen therapy. Quality of life analysis was made using standard IPSS questionnaire.

Results: 5-year results with median follow-up of 60 months without PSA-recurrent, tumor-specific and overall survival were 90.5%, 100% and 95.2%, respectively. The treatment method has an acceptable spectrum of complications. 1st degree urethritis in the category of RTOG within 1 month after the operation developed in 60 (69.3%) patients while in the 6-month follow-up period the symptoms of dysuria had only 11 (13.3%) patients, which was associated with chronic urinary infection, resistant to antibiotic therapy. 1st degree radiation proctitis within 1 month after the operation developed in 2 (2.1%) patients, and after 6-month observation period the symptoms of proctitis ceased in all patients. Before the treatment, the number of points on the IPSS scale was 0–7 points – n = 63 (74%), 8–19 points – n = 23 (26%) (median IPSS 5.7). A month later, the number of patients with mild symptomatology increased to 69.3%, 6 months after the end of treatment, the mean IPSS was 10 points. After 12 months, 0–7 points were recorded in 94% of patients.

Conclusion: The permanent brachytherapy with I-125 in patients with moderate-risk prognosis showed very good functional and oncological outcomes. This method provides excellent control of the PSA level with median follow-up of 65 months, and at the same time provides high quality of urination for 2–3 years after treatment.

Keywords: prostate cancer, quality of life, brachytherapy, moderate risk, hormone therapy

Information about the authors

Alexander V. Petrovsky, PhD, Deputy Director, Research Institute for clinical and experimental radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Associate Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Viktoria A. Amosova, Clinical Resident, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vitaly A. Chernyaev, PhD, Senior Researcher, Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Dmitry E. Avtomonov, PhD, Assistant Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Boris V. Buharkin, PhD, DSc, Researcher, Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vladimir N. Sholokhov, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Ultrasound, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Dmitry A. Roshin, PhD, Head of the Oncourology Department N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Moscow, Russia

Mikhail I. Nechushkin, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vsevolod B. Matveev, PhD, DSc, Head of the, Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Литература • References

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, E359.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. 250 с. ISBN 978-5-85502-227-8. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemosti smernost)]. Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: MNIOL im. P. A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii. 2017. 250 p. ISBN 978-5-85502-227-8].
3. Cooperberg M. R. et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy, *J. Urol.*, 2005, Vol. 173, p. 1938.
4. <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/39vz-rek.pdf>.
5. Heidenreich A. et al. Рак предстательной железы Перевод: О. В. Антонова. Научное редактирование: Б. Я. Алексеев, К. М. Ньюшко // EAU. 2010. – Modeofaccess: http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/3_Prostate_Cancer.pdf. Dateofaccess: 06.03.2013.
6. Grimm P., Billiet I., Bostwick D. et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group, *BJU Int.*, 2012 Feb, Vol. 109, Suppl. 1, pp. 22–29.
7. Lee W. R., DeSilvio M., Lawton C., Gillin M., Morton G., Firat S., Baikadi M., Kuettel M., Greven K., Sandler H. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG P-0019, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, Vol. 64, No. 3, pp. 804–809.
8. Feigenberg S. J., Lee W. R., Desilvio M. L., Winter K., Pisansky T. M., Bruner D. W., Lawton C., Morton G., Baikadi M., Sandler H. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98–05, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, Vol. 62, No. 4, pp. 956–964.
9. Crook J. M., Gomez-Iturriaga A., Wallace K., Ma C., Fung S., Alibhai S., Jewett M., Fleshner N. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention, *Trial. J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, No. 4, pp. 362–368.
10. Hurwitz M. D., Halabi S., Ou S. S., McGinnis L. S., Keuttel M. R., Dibiase S. J., Small E. J. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer: An initial report of CALGB 99809, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, Vol. 72, No. 3, pp. 814–819.
11. Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma, *Radiother. Oncol.*, 2000, Vol. 57 (3), pp. 273–278.
12. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2005, Vol. 173 (5), pp. 1562–1566.
13. Stone N. N., Stone M. M., Rosenstein B. S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy, *J. Urol.*, 2011, Vol. 185 (2), pp. 495–500.
14. Grimm P. D., Blasko J. C., Sylvester J. E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy, *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2001, Vol. 51 (1), pp. 31–40.
15. Potters L., Klein E. A., Kattan M. W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation, *Radiother. Oncol.*, 2004, Vol. 71 (1), pp. 29–33.
16. Sylvester J. E., Blasko J. C., Grimm R. et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy, *J. Clin. Oncol.*, 2004, Vol. 22 (14), pp. 45–67.
17. Stone N. N., Stock R. G., Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125-iodine brachytherapy for prostate cancer, *J. Urol.*, 2005, Vol. 173 (3), pp. 803–807.
18. Lawton C. A., DeSilvio M., Lee W. R. et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, Vol. 67 (1), pp. 39–47.
19. Grimm P. D., Blasko J. C., Sylvester J. E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy, *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2001, Vol. 51 (1), pp. 31–40.
20. Roeloffzen E. M., Battermann J. J., van Deursen M. J. et al. Influence of dose on risk of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy, *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.*, 2011, Vol. 80, pp. 1072–1079.

*Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака
предстательной железы (мКРРПЖ)*

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС
ПОКА
ЕСТЬ ВРЕМЯ

**ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}**

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



Представительство АО «Санофи-авентис групп»
125009 Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Тел./факс: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME 

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-46-56

Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России

Л. В. Манзюк¹, Е. И. Коваленко¹, В. А. Горбунова¹, Л. В. Болотина², Т. Ю. Семиглазова³, Л. А. Жилыева⁴, Ю. А. Мишина⁴, Д. М. Пономаренко⁵, В. Е. Гольдберг⁶, Н. О. Попова⁶, Е. В. Карабина⁷, Г. З. Мухаметшина⁸, А. И. Хасанова⁹, С. З. Сафина⁹, М. В. Шайдоров⁹, Л. Ю. Владимиров¹⁰, И. С. Миташок¹⁰, Е. П. Прокофьева¹¹, И. В. Евстигнеева¹², И. И. Андреяшкина¹³, Н. А. Абрамова¹⁰, И. Л. Попова¹⁰, А. А. Тетерич¹⁴, Е. А. Гайсина¹⁵, В. А. Чубенко¹⁶, С. В. Лимарева¹, Н. М. Тихановская¹⁰, А. З. Сторожакова¹⁰, Н. Ю. Саманева¹⁰, Я. В. Светицкая¹⁰, Т. А. Снежко¹⁰, Е. А. Калабанова¹⁰, А. Ю. Повышев¹⁷, И. В. Юдина¹⁸, Л. В. Воротилина¹⁸, Т. В. Андреева¹⁹, Г. С. Туманян²⁰, А. Е. Козяков²¹, Л. А. Гильмутдинова²²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ОБУЗ «Курский клинический онкологический диспансер» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

⁵ ОБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

⁶ НИИ Онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

⁷ ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия

⁸ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», Казань, Россия

⁹ ОБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5», Тольятти, Россия

¹⁰ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», Ростов-на-Дону, Россия

¹¹ ОБУЗ «Пензенский областной онкологический центр», Пенза, Россия

¹² ОБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия

¹³ ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2», Саратов, Россия

¹⁴ ОБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия

¹⁵ ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия

¹⁶ ОБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

¹⁷ Бюджетное Учреждение Ханты-Мансийского Автономного округа Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

¹⁸ БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

¹⁹ ОБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер», Смоленск, Россия

²⁰ ОБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

²¹ ОБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

²² КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск, Хабаровский край, Россия

Резюме: В статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в реальной клинической практике онкологических учреждений РФ при метастатическом раке молочной железы. Проанализирована эффективность препарата в монотерапии при HER2-отрицательном раке молочных желез, выделены группы больных в зависимости от локализации метастазов, линии терапии, в которых препарат оказался максимально эффективным. Описана эффективность препарата в комбинации с трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы, а также токсические реакции.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) – хроническое заболевание, основной целью терапии которого является увеличение продолжительности и улучшение или сохранение качества жизни пациенток. Выбор системного лекарственного лечения, как и при раннем РМЖ, основывается на молекулярно-биологических подтипах опухоли. При этом химиотерапия остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом биологическом подтипе. Современная парадигма лекарственного лечения большинства больных мРМЖ заключается в последовательной смене препаратов в монорежиме, что позволяет максимально долго и эффективно контролировать симптомы заболевания, сохраняя при этом качество жизни больных на достаточно высоком уровне [1]. В существующих клинических рекомендациях не указывается, в какой именно последовательности следует применять различные препараты после терапии антрациклиновыми антибиотиками и таксанами, так как объем доказательных данных, позволяющих ответить на этот вопрос, крайне ограничен.

Эрибулин – аналог галихондрин В, подавляет полимеризацию микротрубочек, что приводит к секвестрации тубулина и образованию его неактивных агрегатов. В результате необратимой блокады митоза нарушается пролиферация опухоли. С 2010 г. эрибулин уверенно завоевывает свои позиции в терапии мРМЖ в мире, а с 2013 г. – и в России. Его потенциальная эффективность после антрациклинов и таксанов продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях III фазы (305, 301). В исследовании EMBRACE (305) эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес. vs 10,5 мес. ($p=0,014$) [2]. В исследовании 301 при сравнении с капецитабином у пациенток, получивших ранее минимум 1 линию, преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес. не достигло статистической значимости ($p=0,056$) [3]. По данным заранее спланированного поданализа в группе эрибулина отмечено достоверное улучшение

Таблица 1. Характеристика больных (n=168)

Параметр	Значение	
	n	%
Возраст, медиана (колебания)	53	25–71
Статус по шкале ECOG 0-1	149	87
Статус по шкале ECOG 2	19	13
ЭР+ и/или ПР+, HER2–	78	46,4
ЭР–, ПР–, HER2–	56	33,3
HER2-положительный	34	20
Число зон поражения, медиана (диапазон)	2 (1–5)	
≥3 зон поражения	73	43,5
Висцеральные метастазы	131	78

ние ОВ на 2,4 мес. у пациенток с HER2-негативным фенотипом опухоли ($p=0,03$), а при тройном-негативном (ТН) РМЖ медиана ОВ в группе эрибулина на 5 мес. превысила медиану ОВ в группе капецитабина (14,4 vs 9,4 мес. соответственно, $p=0,0062$) [4]. Объединенный анализ двух исследований (301 и 305) показал значимое увеличение ОВ как во всей популяции больных, получавших эрибулин, так и в подгруппах ТН РМЖ (различия составили 4,7 мес.) и HER2-негативного РМЖ (различия составили 3 мес.) [5]. По результатам 301 исследования и объединенного анализа показания к назначению эрибулина в Европейском Союзе и РФ были расширены и включили местно-рецидивирующий или метастатический РМЖ у пациенток, получивших как минимум один режим химиотерапии по поводу распространенного заболевания (включая антрациклины и таксаны в качестве адъювантной терапии или по поводу мРМЖ). Проведенный позднее обновленный анализ 301 и 305 исследований, включивший данные только пациенток, получавших эрибулин согласно зарегистрированному показанию – во второй линии и более ($n=1644$), вновь продемонстрировал свою высокую эффективность в достоверном увеличении ОВ ($p<0,01$). Превосходство эрибулина в достоверном увеличении ОВ над группой сравнения наблюдалось во всей популяции, в подгруппе HER2-негативного и ТН РМЖ [6]. Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат с доказанной эффективностью при HER2-негативном и ТН РМЖ, начиная со второй линии терапии распространенного заболевания после антрациклинов и таксанов.

В настоящее время в литературе представлены результаты исследования II фазы по оценке эффективности комбинации эрибулина с трастузумабом в первой линии химиотерапии (ХТ) HER2-позитивного мРМЖ, включавшего 52 больных, прогрессирование заболевания у которых наступило в сроки более 12 мес. после окончания неoadъювантной ХТ [7]. Комбинация продемонстрировала потенциальную эффективность: объективный ответ достигнут в 71,2% наблюдений (полные регрессии – в 5,8%, частичные – в 65,4%). Частота клинической эффективности (ЧКЭ) составила 84,6%, медиана выживаемости без про-

грессирования (ВБП) – 11,6 мес. Комбинация эрибулина и трастузумаба характеризуется приемлемым профилем безопасности, что отражено в обновленной инструкции по применению эрибулина [8].

В настоящей статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в ежедневной клинической практике 22-х лечебных учреждений России. Основной целью данного ретроспективного анализа явилась оценка эффективности и переносимости эрибулина у пациенток с мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Наблюдательные исследования, в отличие от рандомизированных, не требуют жесткого отбора пациентов, что помогает оценить эффективность и переносимость новых препаратов и лечебных режимов с позиций реальной клинической практики, и вследствие этого представляют большой интерес для практикующих врачей.

Материалы и методы

В анализ включены данные 168 пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата в России. Сбор данных больных мРМЖ, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах России, проводился с июля 2013 по февраль 2017 г.

Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный биологический подтип опухоли, определявшийся по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ), удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм³, тромбоцитов более 100 тыс/мм³, гемоглобина более 10,0 г/дл), печени и почек.

Характеристика больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

В данный анализ реальной клинической практики были включены больные мРМЖ в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-2) и среднем возрасте 53 года (колебания от 25 лет до 71 года). Большинство пациенток (134, 79,8%) имело HER2-негативный подтип опухоли: у 78 (46,4%) опухоль была эстроген-положительной, у 56 (33,3%) – тройной-негативной. HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 34 (20%) пациенток РМЖ. Висцеральные метастазы определялись у большинства больных (78%). Метастатическое поражение 1 зоны отмечалось у 45 (26,5%), 2-х зон – у 50 (30%), 3-х и более зон – у 73 (43,5%) больных. Поражение легких метастазами выявлено у 86 (51,2%) пациенток, печени – у 78 (46,4%), костей – у 79 (47%). В анализ также были включены 10 (6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга, ранее уже получивших лучевую терапию на эту область. Локализация метастазов представлена на рис. 1.

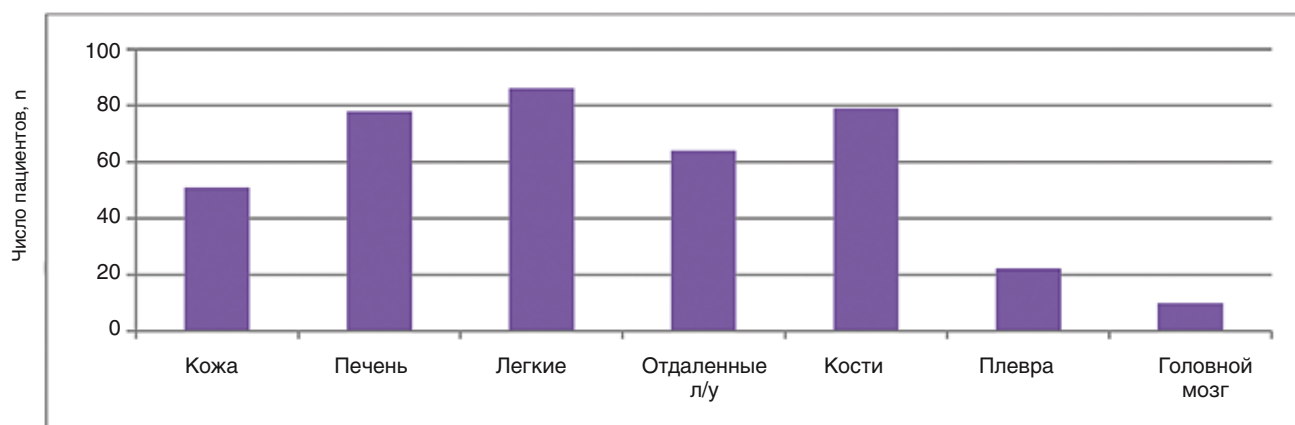


Рисунок 1. Локализация метастазов (n=168)

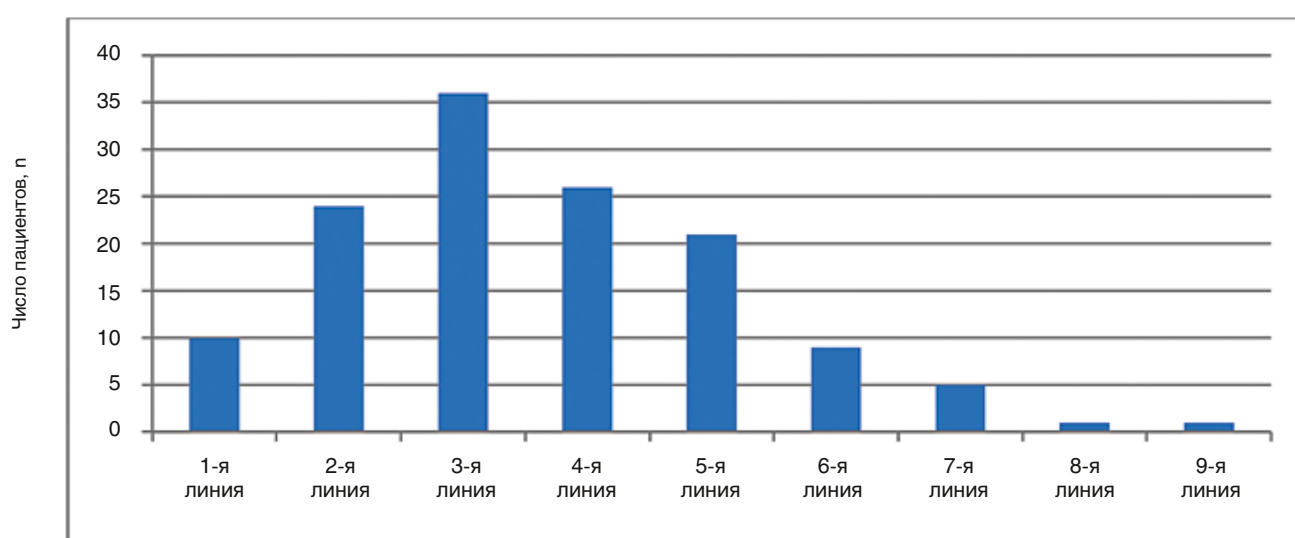


Рисунок 2. Распределение больных с HER2+ опухолями в зависимости от линии лечения эрибулином (n=134)

Таблица 2.
Предшествующие режимы химиотерапии (n=168)

Предшествующая ХТ	Значение	
	n	%
Антрациклины и таксаны	155	92,3*
Только таксаны	8	4,8
Только антрациклины	5	3
Капецитабин	69	41

*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

У включенных в исследование больных число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8 (медиана – 2). Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что практически все больные (92,3%) ранее получали ХТ по поводу диссеминированного заболевания таксанами и антрациклинами, а 41% получали также капецитабин. Во всех центрах химиотерапия эрибулином проводилась в стандартном режиме. Эрибулин назначался в дозе 1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла.

В 1-й линии лечения получили 10 (6%) пациенток, во 2-й – 32 (19%), в 3-й – 46 (27,4%), в 4-й и более – 80 (47,6%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–44). Все пациентки с HER2-положительным подтипом РМЖ получали эрибулин в комбинации с трастузумабом в стандартной дозе. При метастатическом поражении костей параллельно вводились остеомодифицирующие агенты в общепринятых режимах (бисфосфонаты, деносунаб).

Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой

Таблица 3. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ (n=134)

Параметр	Вся группа, n=134 n (%)	РЭ/РП+, n=78 n (%)	ТН, n=56 n (%)
Полная регрессия (ПР)	4 (3)	4 (5,1)	0
Частичная регрессия (ЧР)	23 (17,2)	16 (20,5)	7 (12,5)
Стабилизация заболевания (СЗ)	64 (47,8)	41 (52,6)	25 (44,6)
Стабилизация заболевания >6 мес.	22 (16,4)	—	—
Прогрессирование (ПЗ)	42 (31,3)	17 (21,8)	24 (42,9)
ЧОО (ПР+ЧР)	27 (20,1)	20 (25,6)	7 (12,5)
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	91 (67,9)	61 (78,2)	32 (57,1)
ЧКЭ (ПР+ЧР+СЗ>6 мес.)	49 (36,6)	—	—

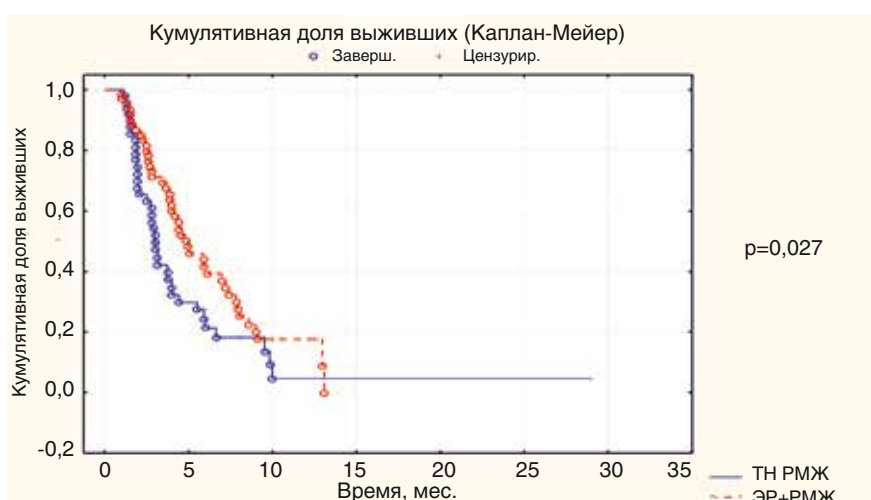


Рисунок 3. ВБП у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли (n=134)

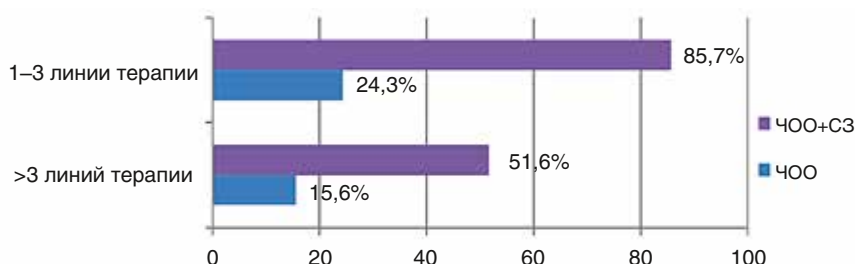


Рисунок 4. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=134)

причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препарата.

Эффективность оценивалась после каждых двух курсов химиотерапии эрибулином согласно критериям RECIST (версия 1.0–1.1). Отдельно оценена эффективность эрибулина при HER2-отрицательном и HER2-положительном мРМЖ. Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), которая рассчитывалась по методу Каплан-Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполнялось при помощи лог-ранк теста. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC.

Результаты лечения HER2-отрицательного РМЖ

Большая часть пациенток с HER2-негативной опухолью (47%) получали лечение во 2-й, 3-й и 4-й линии (рис. 2).

Несмотря на интенсивную предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут в 27 (20,1%) наблюдениях: полные регрессии – в 4 (3%), частичные – в 23 (17,2%). Чувствительными к лечению были метастазы в печень, легкие, кожу, головной мозг. Стабилизация болезни отмечалась у 64 больных (47,8%), из них у 22 (16,4%) – длительностью свыше 6 мес. Таким образом, контроль роста опухоли (КРО) (объективный ответ + стабилизация) составил 67,9%, а частота клинической эффективности (ЧКЭ) (объективный ответ + стабилизация более 6 мес.) – 36,6%. Прогрессирование заболевания отмечено у 42 (31,3%) больных.

Частота объективного ответа (ЧОО) была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с тройным негативным: 25,6% vs 12,5%; КРО – 78,2% vs 57,1% соответственно. Прогрессирование заболевания отмечалось в 2 раза чаще при ТН РМЖ

(42,9%), чем при люминальном подтипе (21,8%) (табл. 3).

Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВБП составила 4,0 мес. (95% ДИ 2,02–7,85 мес.). В подгруппе люминального РМЖ – 4,47 мес. (95% ДИ 2,61–8,01), тройного-негативного – 3,0 мес. (95% ДИ 1,91–5,87), различия статистически достоверны ($p=0,027$) (рис. 3).

Эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения была ожидаемо выше у больных, получавших препарат на более ранних этапах: ЧОО и КРО почти в 2 раза превосходили эти показатели по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях (рис. 4).

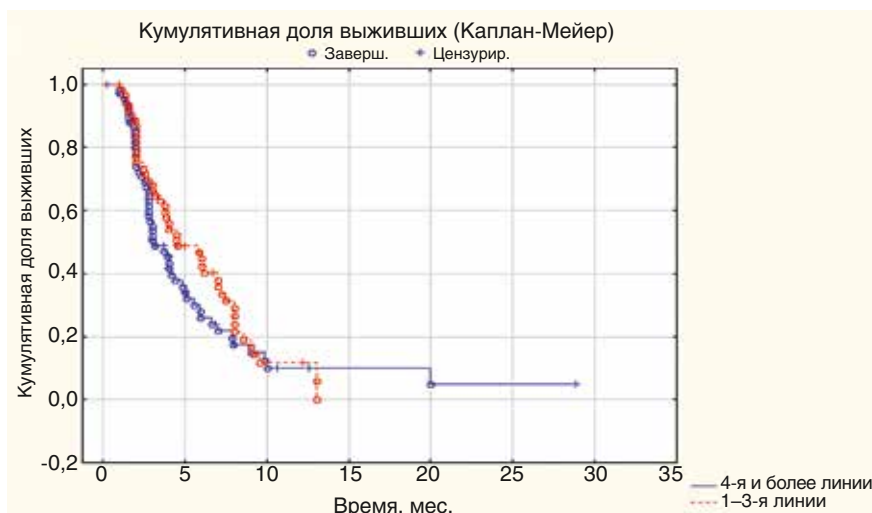


Рисунок 5. ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=134)

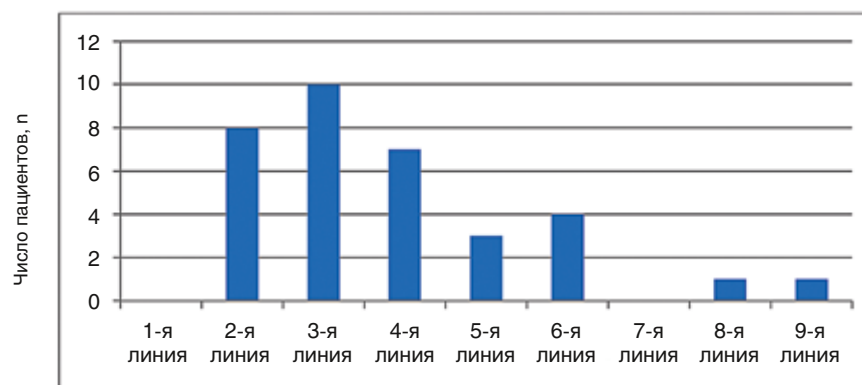


Рисунок 6. Распределение больных в зависимости от линии химиотерапии эрибулином у пациенток с HER2-положительным мРМЖ (n=34)

Таблица 4. Эффективность комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2-положительном мРМЖ (n=34)

Параметр	Вся группа, n=34 n (%)	РЭ/РП+HER2+, n=17 n (%)	РЭ-РП-HER2+, n=17 n (%)
ПР	2 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)
ЧР	8 (23,5)	6 (35,3)	2 (11,8)
СЗ	17 (50)	8 (47,1)	9 (52,9)
ПЗ	6 (17,6)	2 (11,8)	5 (29,4)
ЧОО	10 (29,5)	7 (41,2)	3 (17,6)
КРО	27 (79,4)	15 (88,2)	12 (70,6)

Так, ЧОО при применении эрибулина в 1–3 линиях составила 24,3%, КРО – 85,7% против 15,6% и 51,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения. Различия между показателями КРО статистически достоверны ($p < 0,05$).

Медиана ВБП на ранних этапах лечения составила 4,46 мес. (95% ДИ 2,1–8,0) против 3,03 мес. на более поздних, но разница не достоверна (95% ДИ 2,0–6,2; $p = 0,28$) (рис. 5).

Результаты лечения HER2-положительного РМЖ

В анализ включено 34 пациентки с HER2-положительным мРМЖ, из них 17 (50%) имели люминальный фенотип (РЭ/РП+HER2+), 17 (50%) – фенотип с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+). Распределение больных в зависимости от линии лечения представлено на рис. 6: во 2-й линии лечение получали 8 (23,5%) больных, в 3-й – 10 (29,4%), в 4-й и более – 16 (47,1%). Всего проведено 213 курсов ХТ эрибулином в комбинации с трастузумабом, медиана составила 5 курсов (диапазон 2–22).

Полные регрессии достигнуты у 2 (5,9%) больных, частичные – у 8 (23,5%), стабилизация – у 17 (50%), прогрессирование заболевания выявлено у 6 (17,6%). Таким образом, во всей группе ЧОО составила 29,5%, КРО – 79,4% (табл. 4). Объективный эффект отмечался у больных с метастазами в печень, легкие, отдаленные лимфоузлы, кости, головной мозг (1 больная). В группе люминального подтипа РЭ/РП+HER2+ ЧОО составила 41,2%, КРО – 88,2%, при HER2- экспрессирующих опухолях (РЭ-РП-HER2+) – 17,6% и 70,6% соответственно.

Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5 мес. (95%ДИ 2,6–8,2 мес.), при сравнении с ВБП у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ (медиана 4,0 мес.) статистически значимых различий не получено ($p = 0,218$) (рис. 7).

Медиана ВБП при различных подтипах мРМЖ составила от 3,0

до 5 мес. Однако у 32 пациенток (19%) отмечен длительный контроль над болезнью с медианой ВБП, превосходящей 8 мес. В эту подгруппу вошли пациентки с различными молекулярными подтипами опухоли: 7 (21,9%) – с ТН РМЖ; 7 (21,9%) – с HER2-положительным, 18 (56,3%) –

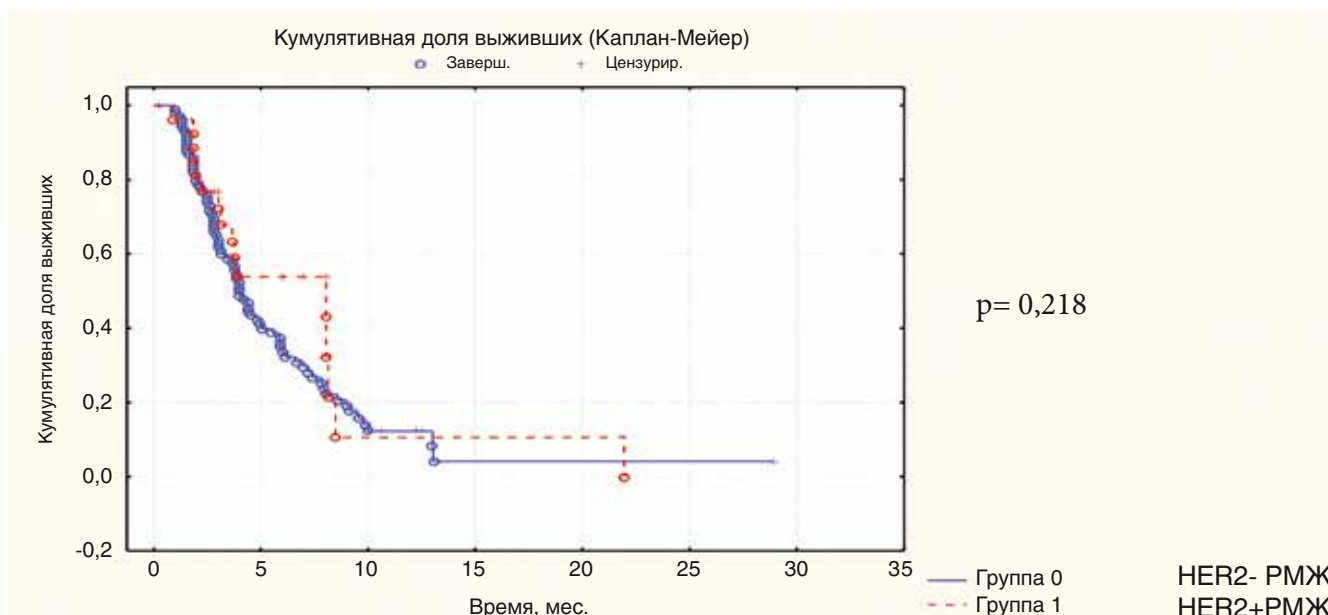


Рисунок 7. ВБП при HER2-отрицательном и HER2-положительном мРМЖ (n=168)

Таблица 5. Нежелательные явления на терапии эрибулином (n=168)

Нежелательное явление	n	%
Анемия	12	7
Нейтропения 1–2 степени	32	19
Нейтропения 3–4 степени	22	13
Тромбоцитопения 1–2 степени	7	4
Тромбоцитопения 3–4 степени	15	9
Периферическая нейропатия 1–2 степени	12	7
Астения	32	19
Тошнота 1–2 степени	30	11,9

Таблица 6. Причины отмены терапии эрибулином (n=168)

Параметр	n	%
Прогрессирование заболевания	116	69
Отсутствие препарата	10	7
Нежелательное явление	6	3,6
Перевод на гормональную терапию	2	2

с РЭ/РП+. Длительный контроль над болезнью наблюдался при любой локализации метастазов: кожа и мягкие ткани (6), плевра (7), кости (9), отдаленные лимфоузлы (10), легкие (14), печень (15) и головной мозг (4). Полная регрессия отмечена у 4 больных, частичная – у 13 (т.е. у 53% зарегистрирован объективный противоопухолевый ответ), стабилизация процесса наблюдались у 15 (46,9%) пациенток. Таким образом, 19% больных мРМЖ оказались высокочувствительны к лечению эрибулином и продемонстрировали возможность достижения длительного контроля над болезнью.

Переносимость эрибулина и причины отмены терапии

В рамках проведенного анализа лечение эрибулином или его комбинацией с трастузумабом проведено 168 больным, которые получили от 2 до 44 курсов ХТ. В целом лечение переносилось удовлетворительно. Общее число нежелательных явлений оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4 степени зафиксирована у 22 (13%) больных, тромбоцитопения 3–4 степени – у 15 (9%), анемия любой степени – у 12 (7%). Фебрильной нейтропении не было. У 32 (19%) пациенток наблюдалась астения, у 30 (11,9%) – тошнота 1–2 степени. Периферическая полинейропатия 1–2 степени отмечалась у 12 (7%) пациенток (табл. 5). В группе HER2-положительного РМЖ случаев кардиотоксичности не зафиксировано. 25 больным (16%) потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м² в связи с токсичностью.

Основной причиной отмены эрибулина стало прогрессирование заболевания (116 больных, 69%). Другими причинами отмены препарата были нежелательные явления (полинейропатия, тромбоцитопения – всего у 6 (3,6%) пациенток), а также отсутствие препарата в клинике (7%), что отражает ситуацию в реальной клинической практике (табл. 6).

Обсуждение полученных данных

В рамках российской реальной клинической практики была оценена эффективность и переносимость ХТ

эрибулином у больных с различными биологическими подтипами мРМЖ (n=168). Известно, что до последнего времени эрибулин применялся в более поздних лечебных линиях. Более половины наших пациенток получали препарат в 3–5-й линиях после антрациклинов и/или таксанов. Несмотря на это, удалось достичь объективного ответа у 20% пациенток с HER2-отрицательным и у 29% с HER2-положительным подтипом опухоли. В подгруппе люминального (ЭР+) HER2-отрицательного РМЖ отмечалась большая частота объективных ответов на лечение и достоверно более длительная медиана ВБП (разница – 1,7 мес.), чем при тройном-негативном фенотипе. При этом неблагоприятном и трудно поддающемся лечению подтипе РМЖ удалось достичь контроля роста опухоли в 57% наблюдений.

Эффективность препарата была выше при назначении в более ранних, с 1 по 3, линиях при HER2-отрицательном РМЖ: ЧОО составила 24,3%, КРО – 85,7%, ВБП – 4,5 мес. Однако и в более поздних линиях частота объективного ответа достигала 15,6%, КРО – 51,6% и ВБП – 3,0 мес. Различия в частоте достижения контроля роста опухоли были статистически значимы. Этот факт свидетельствует о том, что наиболее активные препараты целесообразно назначать на ранних этапах течения болезни, тем самым обеспечивая более высокую вероятность достижения эффекта и его длительного сохранения. Это подтверждается результатами поданализа рандомизированного исследования 3-й фазы EMBRACE, в котором разница в общей выживаемости между эрибулином и группой контроля выше в более ранних линиях лечения [9].

В настоящем исследовании впервые проанализирован уникальный опыт применения комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2-положительном мРМЖ. Из 34 больных 17 имели люминальный фенотип (РЭ+ HER2+), 17 – фенотип с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+). Большая часть пациенток получали лечение в качестве 3-й и более линий. Несмотря на это, объективный эффект достигнут у 29,5% пациенток, КРО – у 79,4%, а медиана ВБП составила 5,0 мес., что на 1 мес. превосходит медиану ВБП при HER2-отрицательном РМЖ, хотя различия не достигли статистической значимости. При анализе эффективности, в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, выявлено, что частота объективного ответа в 2 раза выше в группе люминального HER2+ РМЖ, чем при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (ЧОО 41,2% vs 17,6%). Несмотря на относительно низкую ЧОО при гиперэкспрессирующем HER2 подтипе, КРО составил 70,6%. Переносимость комбинации в целом была удовлетворительной, наблюдаемые нежелательные явления оказались типичными для эрибулина. Случаев кардиотоксичности не отмечено. Комбинация эрибулина с трастузумабом может являться вариантом выбора при обоих подтипах HER2-положительного мРМЖ.

Медиана ВБП при различных подтипах РМЖ составила от 3,0 до 5,0 мес., что совпадает с данными меж-

дународных рандомизированных и наблюдательных исследований. При анализе кривых выживаемости во всех исследованиях можно выделить группу больных (15–20%) с длительным ответом на эрибулин и ВБП 8–10 месяцев и более. По нашим данным, в 32 (19%) случаях ВБП превысила 8 мес., причем у пациенток со всеми подтипами РМЖ и самой разнообразной локализацией метастазов, в том числе и в головном мозге. Максимальное время до прогрессирования составило 44 мес., пациентка в настоящее время продолжает получать эрибулин в 5-й линии. Длительные ремиссии на эрибулине, по всей видимости, могут быть связаны не только с его прямым цитотоксическим действием, но и с рядом других описанных эффектов (ингибирование эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевой клетке, влияние на сосудистую сеть опухоли, ангиогенез и др.) [10–13].

Проведенный анализ данных установил удовлетворительную переносимость препарата даже при его длительном применении. Основным видом токсичности была гематологическая, общая частота нейтропении составила 32%, III–IV степени – 13%, что значительно ниже, чем в рандомизированных исследованиях, и может быть связано с особенностями ведения и контроля пациентов в медицинских учреждениях вне рамок клинических исследований. Частота такой дозолимитирующей токсичности, как полинейропатия, составила 7%, что совпадает с международными данными. Редукция дозы потребовалась 16% пациентам, отмена терапии из-за токсичности – всего 3,6%.

Таким образом, в последние годы появление новых эффективных препаратов с цитотоксическим механизмом действия – явление редкое, но очень востребованное клиницистами, особенно для лечения диссеминированного рака молочной железы. Это расширяет арсенал лекарственных средств, последовательное применение которых позволяет улучшить результаты лечения многочисленного контингента больных.

Результаты нашего обобщенного опыта использования эрибулина свидетельствуют о его эффективности при мРМЖ при различных молекулярно-биологических подтипах и в разных линиях терапии. Целесообразно, однако, стремиться назначать эрибулин при РМЖ после антрациклинов и таксанов на более ранних этапах болезни, так как это повышает вероятность достижения длительного лечебного эффекта.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Информация об авторах

Людмила В. Манзюк, д. м. н., профессор, в. н. с. отделения амбулаторной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Елена И. Коваленко, к. м. н., н. с. отделения амбулаторной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Вера А. Горбунова, д. м. н., профессор, в. н. с. отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Лариса В. Болотина, д. м. н., заведующая отделением химиотерапии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

Татьяна Ю. Семиглазова, д. м. н., профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург

Лариса А. Жилыева, заведующая дневным стационаром лекарственной терапии ОБУЗ «КОКОД», г. Курск

Юлия А. Мишина, врач химиотерапевт ОБУЗ «КОКОД», г. Курск

Дмитрий М. Пономаренко, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

Виктор Е. Гольдберг, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий отделением химиотерапии НИИ Онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

Наталья О. Попова, к. м. н., старший научный сотрудник, врач высшей категории отделения химиотерапии НИИ Онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

Елена В. Карабина, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула

Гузель З. Мухаметшина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

Альфия И. Хасанова, к. м. н., заведующая дневным стационаром № 2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

Суфия З. Сафина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии № 3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗРТ», г. Казань

Михаил В. Шайдоров, к. м. н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ СО «ТГКБ № 5», г. Тольятти

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Ирина С. Миташок, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Елена П. Прокофьева, заведующая отделением химиотерапии дневного стационара ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр», г. Пенза

Ирина В. Евстигнеева, заведующая диспансерным отделением ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», г. Тверь

Ирина И. Андреяшкина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии ГУЗ ООД № 2, г. Саратов

Наталья А. Абрамова, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Ирина Л. Попова, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Антонина А. Тетерич, заведующая дневным стационаром ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», г. Белгород

Елена А. Гайсина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Вячеслав А. Чубенко, к. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург

Светлана В. Лимарева, к. м. н., научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Наталья М. Тихановская, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Анна Э. Сторожакова, врач химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Наталья Ю. Саманева, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Яна В. Светицкая, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Татьяна А. Снежко, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Елена А. Калабанова, врач химиотерапевт отделения № 2 противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Антон Ю. Повышев, врач химиотерапевт БУ ХМАО «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск

Инна В. Юдина, заведующая дневным стационаром БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

Людмила В. Воротилина, врач химиотерапевт дневного стационара БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

Татьяна В. Андреева, заведующая химиотерапевтическим отделением Смоленского областного онкологического клинического диспансера

Гарник С. Туманян, врач онколог ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

Антон Е. Козяков, заведующий онкологическим отделением № 2 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

Людмила А. Гильмутдинова, заведующая маммологическим центром КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», г. Хабаровск

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-46-56

For citation: Manzyuk L.V., Kovalenko E.I., Gorbunova V.A., Bolotina L.V., Semiglazova T.Y. et al. Efficacy and safety of eribulin in various subtypes of breast cancer: data from real clinical practice in Russia. Malignant Tumours 2017; 3: 46–56. (In Russ.)

Efficacy and safety of eribulin in various subtypes of breast cancer: data from real clinical practice in Russia

L. V. Manzyuk¹, E. I. Kovalenko¹, V. A. Gorbunova¹, L. V. Bolotina², T. Y. Semiglazova³, L. A. Zhilyaeva⁴, Y. A. Mishina³, D. M. Ponomarenko⁵, V. E. Goldberg⁶, N. O. Popova⁶, E. V. Karabina⁷, G. Z. Mukhametshina⁸, A. I. Khasanova⁸, S. Z. Safina⁸, M. V. Shaidorov⁹, L. Y. Vladimirova¹⁰, I. S. Mitashok¹⁰, E. P. Prokofieva¹¹, I. V. Evstigneeva¹², I. I. Andreyashkina¹³, N. A. Abramova¹⁰, I. L. Popova¹⁰, A. A. Teterich¹⁴, E. A. Gaisina¹⁵, V. A. Chubenko¹⁶, S. V. Limareva¹, N. M. Tikhonovskaya¹⁰, A. E. Storozhakova¹⁰, N. Y. Samaneva¹⁰, Y. V. Svetitskaya¹⁰, T. A. Snezhko¹⁰, E. A. Kalabanova¹⁰, A. Y. Povyshev¹⁷, I. V. Yudina¹⁸, L. V. Vorotilina¹⁸, T. V. Andreeva¹⁹, G. C. Tumanyan²⁰, A. E. Kozyakov²¹, L. A. Gilmudtinova²²

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

³ N. N. Petrov Russian Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

⁴ Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

⁵ Irkutsk Regional Clinical Oncology Center, Irkutsk, Russia

⁶ Tomsk Oncology National Research Medical Center, Tomsk, Russia

⁷ Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia

⁸ Tatarstan Regional Clinical Oncology Center, Kazan, Russia

⁹ Tolyatti State Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia

¹⁰ Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

¹¹ Penza Regional Clinical Oncology Center, Penza, Russia

¹² Tver Regional Clinical Oncology Center, Tver, Russia

¹³ Saratov Regional Oncological Center No. 2, Saratov, Russia

¹⁴ Belgorod Regional Clinical Oncology Center, Belgorod, Russia

¹⁵ Tyumen Medical Center «Medical City», Tyumen, Russia

¹⁶ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical (Oncological), St. Petersburg, Russia

¹⁷ Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Ugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

¹⁸ Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

¹⁹ Smolensk Regional Clinical Oncology Center, Smolensk, Russia

²⁰ Primorsky Regional Clinical Oncology Center, Vladivostok, Russia

²¹ Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

²² Khabarovsk Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia

Abstract: The article presents a pooled experience of the use of eribulin in the real clinical practice of treatment of metastatic breast cancer in Russian oncological institutions. The effectiveness of the drug in monotherapy with HER2-negative breast cancer was analyzed, groups of patients with most effective use of eribulin were identified depending on the localization of metastases, the most effective lines of therapy. The effectiveness of the drug in combination with trastuzumab in HER2-positive breast cancer is described, as well as toxic reactions.

Keywords: metastatic breast cancer, chemotherapy, eribulin

Information about the authors

Ludmila V. Manziuk, Professor, Leading Researcher of the Outpatient Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Elena I. Kovalenko, PhD, Researcher of the Outpatient Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vera A. Gorbunova, Professor, Leading Researcher of the Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Larisa V. Bolotina, PhD, Head of the Chemotherapy Department, P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Tatyana Y. Semiglazova, Professor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N. N. Petrov Russian Cancer Research Center, St. Petersburg, Russia

Larisa A. Zhilyaeva, Head of the Chemotherapy Department, Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

Yulia A. Mishina, MD, Kursk Regional Clinical Oncology Center, Kursk, Russia

Dmitry M. Ponomarenko, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Irkutsk Regional Clinical Oncology Center, Irkutsk, Russia

Viktor E. Goldberg, Professor, Head of the Chemotherapy Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk, Russia

Natalya O. Popova, PhD, Senior Researcher, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk, Russia

Elena V. Karabina, Head of the Chemotherapy Department, Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia

Guzel Z. Mukhametshina, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

Alfia I. Khasanova, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 2, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

Sufiya Z. Safina, PhD, Head of the Department of Chemotherapy No. 3, Tatarstan Regional Clinical Oncology, Kazan, Russia

Mikhail V. Shaidorov, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Tolyatti State Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia

Lyubov Y. Vladimirova, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Irina S. Mitashok, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Elena P. Prokofieva, Head of the Chemotherapy Department of the Day Hospital, Penza Regional Clinical Oncology Center, Penza, Russia

Irina V. Evstigneeva, Head of the Dispensary Department, Tver Regional Clinical Oncology Center, Tver, Russia

Irina I. Andreyashkina, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, Saratov Regional Oncological Center No. 2, Saratov, Russia

Natalia A. Abramova, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Irina L. Popova, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Antonina A. Teterich, Head of department, Belgorod Regional Clinical Oncology Center, Belgorod, Russia

Elena A. Gaisina, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Tyumen Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia

Vyacheslav A. Chubenko, PhD, Head of the Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Scientific Practical Center of Specialized Medical Assistance (oncological), St. Petersburg, Russia

Svetlana V. Limareva, PhD, Scientific Researcher of the Chemotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Natalia M. Tikhonovskaya, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Anna E. Storozhakova, MD of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Natalia Y. Samaneva, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Yana V. Svetitskaya, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana A. Snezhko, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Elena A. Kalabanova, MD of the Department No. 2 of Antitumor Drug Therapy, Rostov Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

Anton Y. Povyshev, MD, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Ugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

Inna V. Yudina, Head of department, Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

Lyudmila Viktorovna Vorotilina, MD, Omsk Regional Clinical Oncology Center, Omsk, Russia

Tatiana V. Andreeva, Head of the Chemotherapy Department, Smolensk Regional Clinical Oncology Center, Smolensk, Russia

Garnik S. Tumanyan, MD, Primorsky Regional Clinical Oncology Center, Vladivostok, Russia

Anton E. Kozyakov, Head of the Oncology Department No. 2, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

Lyudmila A. Gilmutdinova, Head of department, Khabarovsk Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia

Литература • References

- Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, pp. vii11–vii19.
- 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, pp. 914–923.
- Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. 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 a taxane, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, pp. 594–601.
- Twelves C., Awada A., Cortes J., Yelle I., Velikova G., Olivo M., Song J., Dutcus C., Kaufman P. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2016, Vol. 10, pp 77–84.
- Twelves C., Cortes J., Vandat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014, Vol. 148, pp. 553–561.
- Pivot X., Marm   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.
- Wilks Sh., Puhalla Sh., 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.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). [Instructions for the medical use of the drug Halaven® (RU LP-001782 dated 28.07.2012, as amended on 08.02.2017) (In Russ.)]
- Blum J. L., Twelves C. J., Dutcus C. et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the Phase III EMBRACE study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–12, 2010, San Antonio, TX, USA, P6-13-01.
- 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, 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.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-57-61

Современная тактика лечения опухолевых перикардитов

К.С. Титов¹, М.В. Киселевский²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Резюме: Опухолевый перикардит у онкологических больных развивается на поздних стадиях и в 95% случаев обусловлен метастазами при раке легкого, при раке молочной железы, при гемобластозах и при раке органов желудочно-кишечного тракта. Злокачественный выпот в полости перикарда в половине случаев приводит к тампонаде сердца и смерти больного. На сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Одним из эффективных методов лечения данной сложной категории онкологических больных является внутривнутриперикардальная ИЛ-2-иммунотерапия.

Ключевые слова: опухолевый перикардит, химиотерапия, склеротерапия, иммунотерапия

Введение

Опухолевый перикардит (ОПк) у онкологических больных, как правило, развивается на поздних стадиях заболевания и в подавляющем большинстве случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке легкого – в 44% случаев, при раке молочной железы – в 20%, при гемобластозах (в основном при лимфомах) – в 10% и при раке органов желудочно-кишечного тракта – в 7% случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда у половины пациентов приводит к тампонаде сердца и смерти. Поиск новых, более безопасных и эффективных методов лечения опухолевого перикардита остается весьма актуальной задачей современной онкологии.

Эпидемиология и патогенез опухолевого перикардита

Опухолевый перикардит – это образование экссудата в полости перикарда, вызванное его первичным или вторичным опухолевым поражением (злокачественные опухоли сердца, врастание рака легкого или метастазы рака). Из всех перикардитов 55% приходится именно на ОПк [11, 13]. ОПк в 95% случаев имеет вторичный характер и обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований: в 44% случаев – раком легкого, в 20% – раком молочной железы, в 10% – гемобластомами (в основном лимфомами) и в 7% – раком органов желудочно-кишечного тракта. Первичные злокачественные опухоли перикарда и сердца относительно редки [3]. Только у 5–10% пациентов, умерших от диссеминированного опухолевого процесса, при аутопсии выявляют метастазы в сердце и перикард, клинически выраженный опухолевый экссудативный перикардит встречаются гораздо реже.

Несмотря на то, что злокачественный выпот в полости перикарда возникает редко, он имеет большое значение в клинике, поскольку может привести к острой тампонаде сердца и смерти больного [3, 11, 17, 20, 30].

Из всех причин, приводящих к перикардиту, именно метастазы злокачественных новообразований являются лидирующими (36%), из них 71% составляют аденокарциномы. Наиболее часто опухолевый перикардит возникает при раке легкого, что составляет примерно 30%, на втором месте следует рак молочной железы (25% случаев). Гемобластоzy (лимфомы и лейкозы) составляют третью по частоте группу больных с опухолевыми перикардитами (15% случаев) [2, 5, 8, 31].

ОПк обычно возникает поздно и является следствием прогрессирования опухолевого процесса, поэтому перикардит редко является первым признаком онкологического заболевания. Прогноз у пациентов с наличием ОПк плохой [2, 11, 13, 16].

Поскольку вместимость перикардальной полости весьма ограничена, острое накопление перикардального экссудата в 44% случаев приводит к тампонаде сердца, что при не оказанной своевременно медицинской помощи ведет к гибели больного [2, 15, 24, 31].

Наиболее высокоинформативными для диагностики ОПк являются эхокардиография, КТ и ПЭТ, которые имеют точность более 95%, с последующим перикардоцентезом и цитологическим исследованием полученного экссудата [31]. Результаты цитологических исследований дают положительный результат у 90% пациентов с ОПк, а перикардальная биопсия имела чувствительность всего лишь в 56% случаев [4, 27, 30].

При анализе 31 онкологического больного с перикардитом диагноз ОПк был поставлен 58%, идиопатический перикардит – 32%, а постлучевой перикардит – 10% пациентов. У пациентов с ОПк отмечался кашель, припухлость лица и перикардальная тампонада. У больных идиопатическим перикардитом клинические признаки были

представлены лихорадкой, тогда как у пациентов с постлучевым перикардитом чаще отмечались кашель и тампонада перикарда. Когда перикардит развивается быстро, количество жидкости, необходимое для фатальной тампонады, может составить 250 мл [17, 21, 29]. Так как доксорубин является кардиотоксичным цитостатиком, острый токсический миоперикардит может возникать в течение первого месяца с начала его применения, вплоть до развития тампонады сердца. Циклофосфан также токсичен для миокарда и перикарда [26].

Основные методы лечения опухолевого перикардита

В настоящее время существует пять основных методов лечения ОПк: перикардоцентез, внутриперикардальная склеро- или иммунотерапия, системная химиотерапия, которая наиболее часто применяется для химиочувствительных опухолей, и хирургическое лечение. Выбор лечения зависит от нескольких факторов: выраженность гемодинамических расстройств, общее состояние пациента, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли [16, 19, 23, 24].

Основным показанием для перикардоцентеза является угроза тампонады сердца, обусловленная накоплением жидкости в перикарде. Эта процедура имеет также важное диагностическое значение, особенно у пациентов без подтвержденного диагноза [12, 20].

Для проведения перикардоцентеза используют слепой или под контролем УЗИ подреберный прокол в точке 2 см левее от мечевидного отростка. Хотя эти методы применяются у пациентов по жизненным показаниям, они нередко связаны с серьезными осложнениями, включающими аритмии, перфорацию миокарда, тромбоз коронарных артерий, гемоперикард или гемоторакс [16, 18].

Несмотря на то, что сам перикардоцентез может оказаться эффективным у некоторых пациентов с относительно благоприятным прогнозом жизни, обычно требуется проведение дополнительного лечения [2, 12].

Начальная помощь при опухолевых перикардитах достигается в большинстве случаев чрескожным перикардоцентезом под контролем эхокардиографии. Во многих случаях пункция перикарда с установкой в него катетера в течение нескольких дней снижает скорость накопления выпота. Системная химиотерапия также достаточно эффективна при ОПк в случаях чувствительных к ней опухолей (лимфомы, рака молочной железы и яичников). Эффективна и внутриперикардальная склеротерапия с использованием тетрациклина или блеомицина.

У больных с ОПк проводится также перикардиотомия, которая может выполняться под местной анестезией и яв-

ляется высокоэффективной для предотвращения рецидивов перикардиальной экссудации [9, 10, 18, 28].

У пациентов без осложненной гемодинамики дренирование перикарда оправдано не только для уточнения диагноза, но и в качестве профилактики возможной тампонады сердца.

В последние годы хирургическое лечение опухолевых перикардитов стало более популярным [14, 16]. Большинству пациентов выполнялась операция с формированием «перикардиального окна». Хирургическое лечение было эффективным, и рецидивы экссудации встречались редко. Ранние смертельные случаи после операции (в течение 30 дней) происходили обычно из-за основного заболевания. Относительные противопоказания для этого подхода, особенно при использовании местной анестезии, включают ожирение 3–4 степени, узкий реберный угол и предыдущие операции в грудной полости.

Субтотальная перикардэктомия, при которой оставляют лишь небольшой участок перикарда, прилегающий к задней поверхности сердца впереди от диафрагмальных нервов, предпочтительна для лечения больных с более благоприятным прогнозом. В связи с меньшим травматизмом данную операцию лучше проводить торакоскопическим доступом. Ее эффективность составляет 90–95%.

Основные показания для хирургического вмешательства:

- пациенты с быстро накапливающимся опухолевым перикардиальным выпотом, особенно в случае неэффективной системной химио- и внутриперикардиальной склеротерапии;
- онкологические больные с неопухолевыми перикардиальными выпотами, например постлучевыми перикардитами;
- пациенты с перикардиальным выпотом, вероятно злокачественной природы, когда требуется морфологическое подтверждение диагноза;
- онкологические больные с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 месяцев.

Данные о роли системной химиотерапии в лечении ОПк весьма ограничены, однако есть основания предполагать, что цитостатическая терапия может быть эффективной при химиочувствительных опухолях, например при лейкозе [14], а также при некоторых солидных опухолях, таких как рак яичников и молочной железы [10, 23]. Лучевая терапия используется при радиочувствительных опухолях. Облучение в суммарной очаговой дозе 35 Гр, разделенной на фракции в течение 3–4 недель, эффективна у 60% больных с ОПк.

Несмотря на значительный опыт использования склерирующих агентов в лечении ОС, их применение у пациентов с ОПк весьма ограничено. Для оптимальных результатов рекомендуется 3 внутриперикардиальных введения тетрациклина или доксициклина, при этом отмечается высокая эффективность и редкие рецидивы. Хотя осложнения при этой процедуре незначительны,

она должна проводиться в отделении интенсивной терапии. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением, особое внимание необходимо уделить контролю над перикардальным дренажом, обезболиванию и возникновению аритмий сердца. Механизм действия тетрациклина полностью все еще не ясен. Предполагалось, что тетрациклин может разрушать мезотелиальные клетки из-за его высокой кислотности (рН 2,0–3,0), приводя к асептическому воспалительному процессу и последующему перикардиозу [16, 19, 20, 22, 25]. Кроме уже описанных, для инициации перикардального склероза используются и другие биологически активные вещества, например цитостатики, включая тио-теф, цисплатин, блеомицин, митомицин С, тальк и радиоактивное золото [20, 25, 29]. В результате склерозирования полости перикарда удается сократить образование перикардального выпота у 50–75% больных. Дозы и метод введения препаратов такие же, как при плевродезе. Однако оценить их истинную эффективность трудно, потому что использование этих веществ было описано, как правило, в единичных исследованиях. Хотя преимущества тетрациклина над другими агентами не доказано, его применение при перикардитах у онкологических больных в последние несколько лет значительно увеличилось, особенно в учреждениях, где возможности хирургического лечения опухолевых перикардитов ограничены. Из осложнений склеротерапии описаны случаи конструктивного перикардита и рефрактерной сердечной недостаточности. Эффективность склеротерапии и формирование перикардального окна не сравнивались. Использование перикардального склероза при ОПк рекомендуется для больных следующих групп:

- пациенты с угрозой сердечной тампонады или с выраженным перикардальным выпотом, требующим срочного перикардоцентеза. У этих пациентов катетер, используемый для перикардоцентеза, не следует удалять сразу после процедуры, а оставить для последующего перикардального склероза;
- пациенты, резистентные к системной химиотерапии.

Существует небольшое количество клинических исследований с использованием внутривнутриперикардального вве-

дения цитокинов, прежде всего интерлейкина-2 и аутологичных лимфокин-активированных киллерных клеток, выделенных из перикардального экссудата больного. Отмечена их высокая общая клиническая эффективность (96%) и хорошая переносимость данного метода. После иммунотерапии не отмечалось признаков рецидива экссудации по данным эхокардиографии и УЗИ в течение 9 месяцев. Единственным побочным эффектом была лихорадка 1 степени [6, 7, 23].

Титовым К.С. и соавторами в 2015 г. в исследовании было показано, что внутривнутриполостная биотерапия у 38 больных с опухолевыми перикардитами (раком легкого, раком молочной железы и других локализаций), резистентными к системному лекарственному лечению, также характеризовалась высокой клинической эффективностью и позволяла достичь объективного ответа для опухолевых перикардитов: при использовании комбинации ИЛ-2 и аллогенных ЛАК – 95,7% и иммунотерапии ИЛ-2 в монорежиме – 86,7% (продолжительность объективного ответа составила 3,4 и 3,2 месяцев) с хорошим профилем переносимости и низкой токсичностью. Эффект иммунотерапии оценивался через 3–4 недели после окончания лечения по данным эхокардиографии или компьютерной томографии органов грудной клетки; за полный ответ принимали полное отсутствие экссудата в полости перикарда, за частичный ответ – уменьшение экссудата на 50% и более от исходного количества жидкости [1, 2].

Заключение

Таким образом, резюмируя приведенные выше литературные данные, можно заключить, что на сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Внутривнутриперикардальная ИЛ-2-иммунотерапия может рассматриваться как один из эффективных вариантов комплексного лечения больных с опухолевыми перикардитами.

Информация об авторах

Константин С. Титов, д. м. н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

Михаил В. Киселевский, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, e-mail: kisele@inbox.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-57-61

For citation: Titov K.S., Kiselevskiy M.V. Modern tactics of treatment of malignant perikardit. Malignant Tumours 2017; 3: 57–61. (In Russ.)

Modern tactics of treatment of tumor pericarditis

K. S. Titov¹, M. V. Kiselevsky²

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract: Pericarditis in cancer patients occurs in the late stage of the disease and in 95% of cases is caused by metastases of lung, breast, gastrointestinal cancer and hemoblastosis. Malignant exudate in the pericardial cavity in half cases leads to tamponade of the heart and death of the patient. The actual goal in modern oncology is to find the most effective and low-toxic treatment of pericardial carcinomatosis and tumor pericarditis. One of the effective methods of treating of this category of patients is intrapericardial immunotherapy with IL-2.

Keywords: tumor pericarditis, chemotherapy, sclerotherapy, immunotherapy

Information about the authors

Konstantin S. Titov, MD, PhD, Head of the Oncosurgery Department of Tumors of Skin and Soft Tissues, Moscow Clinical Scientific Center; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

Mikhail V. Kiselevskiy, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: kisele@inbox.ru

Литература • References

1. Титов К. С., Демидов Л. В., Шубина И. Ж., Грицай А. Н., Егорова А. В., Киселевский М. В. Клиническая эффективность внутриполостной биотерапии у больных с опухолевыми серозитами // Российский онкологический журнал. 2015. №2. С. 8–12. [Titov K. S., Demidov L. V., Choubina I. Zh., Gritsay A. N., Egorova A. V., Kiselevsky M. V. Clinical efficiency of intracavitary biotherapy at patients with tumoral serozita, Russian oncological magazine, 2015, No. 2, pp. 8–12 (In Russ.).]
2. Титов К. С., Киселевский М. В., Сельчук В. Ю., Грицай А. Н., Анисимова Н. Ю. Внутриперикардальная иммунотерапия опухолевых перикардитов // Сибирский медицинский журнал. 2011. №5. С. 47–52. [Titov K. S. Kiselevsky M. V., Selchuk V. Yu., Gritsay A. N., Anisimova N. Yu. Intra pericardiac immunotherapy of tumoral perikardit // Siberian medical magazine, 2011, No. 5, pp. 47–52 (In Russ.).]
3. Abeel A., Mangi D. F. Torchiana Pericardial Disease Card, Surg. Adult, 2008, Vol. 3, pp. 1465–1478.
4. Baba M., Yamaguchi Y., Fujisawa Y. T. et al. The effects of localized therapy with postsurgical local recurrences of lung carcinoma and metastatic lung tumors-laser irradiation, IL-2+ LAK or ethanol injection, Gan. To Kagaku Ryoho, 1988, Vol. 15, No. 4 (Pt. 2), pp. 1342–1350.
5. Buzaid A. C., Garewal H. S., Greenberg B. R. Managing malignant pericardial effusion, West J. Med., 1989, Vol. 150, pp. 174–179.
6. Callahan J. A., Sevard J. B., Nishimura R. A. et al. Two-dimensional echocardiographically guided pericardiocentesis experiens in 117 consecutive patients, Am. J. Cardiol., 1985, Vol. 55, pp. 476–479.
7. Chen Y. Q., Shi H. Z., Qin X. J. et al. CD4+CD25+ Regulatory T Lymphocytes in Malignant Pleural Effusion, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, Vol. 172, pp. 1434–1439.
8. Janes S. M., Rahman N. M., Davies R. J. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters, Chest., 2007, Vol. 131, No. 4, pp. 1232–1234.
9. Liepman M. K., Goodlerner S. Surgical management of pericardial tamponade as a presenting manifestation of acute leukemia, J. Surg. Oncol., 1981, Vol. 17, pp. 183–188.

10. Li Y., Meng F. D., Tian X., Sui C. G., Liu Y. P., Jiang Y. H. Impact of IL-2 and IL-2R SNPs on proliferation and tumor- killing activity of lymphokine-activated killer cells from healthy chinese blood donors, *Asian Pac J. Cancer Prev.*, 2014, Vol. 15, pp. 7965–7970.
11. Liepman M. K., Goodlerner S. Surgical management of pericardial tamponade as a presenting manifestation of acute leukemia, *J. Surg. Oncol.*, 1981, Vol. 17, pp. 183–188.
12. Lund R. H., Newkirk J. B. Peritoneovenous shunting system for surgical management of ascites, *Contemp. Surg.*, 1979, Vol. 14, pp. 31–45.
13. Maher E. R., Buckman R. Intrapericardial installation of bleomycin in malignant pericardial effusion, *Am. Heart. J.*, 1986, Vol. 111, pp. 613–614.
14. Mufti G. J., Oscier D. G., Hamblin T. J. et al. Serous effusion in monocytic leukemias, *Br. J. Haematol.*, 1984, Vol. 58, pp. 547–552.
15. Mulvagh S. L., Rokey R., Vick G. W. et al. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography, *Am. J. Cardiol.*, 1989, Vol. 64, pp. 1002–1009.
16. Polyzos A., Tasvaris N., Kosmas C. et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer, *A. Polyzos. Oncol.*, 1999, Vol. 56, pp. 291–296.
17. Sagrista-Sauleda J., Mersy J., Permanyer-Miralda G. et al. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions, *Am. J. Med.*, 2000, Vol. 109, pp. 95–101.
18. Sahin U., Unlu M., Akkaya A. et al. The value of small-bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions, *Respiration*, 2001, Vol. 68, No. 5, pp. 501–505.
19. Shibata M., Gonda K., Kumamoto K. Immunological cell therapy, 2014, Vol. 72, pp. 42–48.
20. Shield P. W., Callan J. J., Devine P. L. Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens, *Diag. Cytol.*, 1994, Vol. 11, pp. 237–245.
21. Sun J. S., Law G. P., McKallip R. J. Role of CD44 in lymphokine-activated killer cell-mediated killing of melanoma, *Cancer Immunol. Immunother.* 2012, Vol. 61, pp. 323–334.
22. Taylor A., Bailey N. A., Halpern S. E. et al. Loculation as a contraindication to intracavitary 32P- chromic phosphate therapy, *J. Nucl. Med.*, 1975, Vol. 16, pp. 318–319.
23. Thomason R., Schlegel W., Lucca M. et al. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review, *Tex. Heart. Inst. J.*, 1994, Vol. 2, pp. 170–174.
24. Thompson R. L., Yau J. C., Donnelly R. J. et al. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusion using pigtail catheter, *Ann. Pharmacother.*, 1998, Vol. 32, No. 7, pp. 739–742.
25. Toorn L. M., Schaap E., Surmont V. F. et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter, *Lung. Cancer*, 2005, Vol. 50, No. 1, pp. 123–127.
26. Tremblay A., Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion, *Chest*, 2006, Vol. 129, No. 2, pp. 362–368.
27. Van Cutsem E., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group, *J. Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, pp. 4991–4997.
28. Vergote I. B., Winderen M., De Vos L. N. et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma; analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy, *Cancer*, 1993, Vol. 71, pp. 2250–2260.
29. Wheeldon E. B., Mariassay A. T. The pleura: A combined light microscopic, scanning and transmission electron microscopic study in the sheep. II Response to injury, *Exp. Lung. Res.*, 1983, Vol. 5, pp. 125–140.
30. Witkowicz J. Mesothelial cell transplantation, *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008, Vol. 118, No. 5, pp. 307–313.
31. Yunoki K., Naruko T., Ohashi J. et al. Primary effusion lymphoma complicating cardiac tamponade: a case report, *J. Cardiol.*, 2007, Vol. 49, pp. 205–210.
32. Zebrowski B., Liu W., Ramirez K. et al. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites, *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, Vol. 6, No. 4, pp. 373–378.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-62-69

Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы

Г. Ю. Харкевич, Л. В. Демидов

НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Резюме: Появление нового класса иммуно-онкологических препаратов – ингибиторов блокаторов иммунного ответа – позволило достигнуть прогресса в терапии метастатической меланомы. Первым препаратом, продемонстрировавшим улучшение общей выживаемости у пациентов, ранее получавших лечение, был ипилимумаб. Ниволумаб – представитель нового класса препаратов, ингибитор рецептора PD-1 Т-лимфоцитов. Клиническая эффективность ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели изучалась в трех исследованиях 3 фазы. На фоне терапии ниволумабом в монорежиме медиана общей выживаемости (ОВ) составила 37,6 мес., а в комбинации с ипилимумабом – не достигнута при минимальном периоде наблюдения 36 мес. Трехлетняя ОВ была 58% в группе комбинации и 52% в группе монотерапии ипилимумабом в сравнении с 34% в группе ипилимумаба. Частота объективных ответов составила 45% и 58% соответственно в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом. В отдельных подгруппах пациентов (экспрессия PD-L1 <1%, BRAF мутированные пациенты) комбинация демонстрирует лучшие результаты. Профиль безопасности ниволумаба удовлетворительный, частота нежелательных реакций (НР) 3–4 степени по данным совокупного анализа составляет 10%. В группе комбинации частота НР 3–4 степени была 55%, однако большинство НР отвечают на терапию стероидами и купируются при следовании разработанным алгоритмам. Таким образом, ингибиторы PD-1, и в частности ниволумаб, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ипилимумабом, становятся новым стандартом терапии метастатической меланомы в первой линии, независимо от статуса мутации BRAF или уровня экспрессии PD-L1.

Ключевые слова: метастатическая меланома, ингибиторы блокаторов иммунного ответа, иммунотерапия, PD-1, CTLA-4

Введение

Меланома является злокачественной опухолью, которая развивается из меланоцитов. За последние десятилетия заболеваемость меланомой в развитых странах неуклонно растет [1, 2, 3], и по темпам прироста данного показателя меланома занимает одно из лидирующих мест (прирост заболеваемости ежегодно составляет 3–7%) [4, 5]. В России с 2012 по 2016 г. заболеваемость меланомой увеличилась на 31% (с 8182 случаев в 2012 г. до 10347 в 2016 г.) [6].

До недавнего времени прогноз пациентов с метастатической меланомой оставался крайне неблагоприятным. Менее 5% пациентов с диссеминированной меланомой переживали 5-летний период. Хирургическое лечение может быть эффективной опцией для ограниченного числа пациентов с солитарными метастазами, во всех остальных случаях операция, как и лучевая терапия, носит паллиативный характер. Химиотерапия с использованием дакарбазина и других цитостатических агентов ни в одном из исследований не продемонстрировала улучшение общей выживаемости больных [7, 8, 9].

В последние годы в практику лечения метастатической меланомы вошли новые препараты, такие как BRAF [13] и MEK [14] ингибиторы, которые воздействуют на MAPK-киназный сигнальный путь. В рандомизированных исследованиях эти препараты показали свое преимуще-

ство над химиотерапией, однако их применение ограничено наличием мутации гена BRAF в опухоли [10, 11, 12].

В настоящее время широко развивается направление, изучающее влияние иммунной системы на канцерогенез и механизмы ускользания опухоли от иммунного надзора [13, 14, 15, 16]. Понимание этих механизмов позволило разработать и успешно внедрить в клиническую практику новые иммуноонкологические препараты, получившие название ингибиторов блокаторов иммунного ответа. Блокируя ингибирующие рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов, эти моноклональные антитела позволяют активировать ранее подавляемые опухолью пути активации собственного противоопухолевого иммунитета. Ингибиторы блокаторов иммунного ответа уже зарегистрированы во многих странах для лечения метастатических форм различных опухолей, в том числе меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака, уротелиального рака, плоскоклеточного рака органов головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы и других. В нашей стране на сегодняшний день зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению следующие препараты данной группы: ипилимумаб, ингибитор CTLA-4 рецепторов Т-лимфоцитов, впервые в мире продемонстрировавший увеличение общей выживаемости у пациентов с метастатической меланомой [17], и ингибиторы рецептора программируемой гибели клеток PD-1 – пембролизумаб и ниволумаб [16, 18]. Кроме того, активно изучаются комбинации этих препаратов [19, 20] и новые молекулы

(анти-LAG-3, IDO-ингибиторы, анти-GITR) в комбинации с PD-1 ингибиторами, которые продемонстрировали многообещающие результаты в ранних фазах исследований [21, 22, 23]. Для лечения метастатической меланомы одобрены 2 ингибитора PD-1 – пембролизумаб и ниволумаб.

В данном обзоре будут представлены исследования по эффективности и безопасности применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы у взрослых пациентов.

Клиническая эффективность ниволумаба

Монолечение ниволумабом ранее получавших лечение пациентов с метастатической меланомой

Первые данные по безопасности и эффективности монолечения ниволумабом были получены в исследовании CheckMate 003, фаза 1, в котором ниволумаб применялся для лечения солидных опухолей, в том числе у пациентов с метастатической меланомой [24]. Следует отметить, что все включенные в это исследование больные ранее уже получали лечение, причем 47% пациентов получили более 3-х линий предшествующей терапии. Частота объективных ответов (ЧОО) оценивалась по модифицированным критериям RECIST 1.0.

У пациентов с метастатической меланомой, которые получали ниволумаб в различных дозах (0,1–10 мг/кг каждые 2 недели), ЧОО составила 28% (26 из 94 пациентов), при этом ЧОО ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели составила 41% (7 из 17 пациентов). Один пациент (6%), получавший ниволумаб в дозе 3 мг/кг, и 6 пациентов (6%), получавших другие дозы ниволумаба, имели длительную стабилизацию заболевания (более 24 недель на момент анализа).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 24 неделе составила 55% и 41% соответственно на дозе 3 мг/кг и в остальных режимах. Одно- и двухгодичная общая выживаемость (ОВ) во всей когорте пациентов составила 62% и 43% соответственно, а медиана ОВ – 16,8 мес. [24].

В настоящее время доступны данные 5-летней ОВ пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели после более чем 3-х линий предшествующей терапии, которая составила 35% [25].

В регистрационном исследовании 3 фазы CheckMate 037 ниволумаб изучался у пациентов с метастатической меланомой, у которых прогрессия развилась после или на фоне терапии ипилимумабом [26]. 22% пациентов имели мутацию BRAF и кроме ипилимумаба получали ингибиторы BRAF в предшествующих линиях терапии. Ниволумаб применялся в стандартной дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Группа сравнения получала химиотерапию по выбору исследователя (дакарбазин 1000 мг/м² или паклитаксел 75 мг/м² плюс карбоплатин AUC 6). По исходным характе-

ристикам пациенты были схожими в обеих группах, однако пациентов, имеющих метастазы в головном мозге, было больше в группе ниволумаба (19% и 14%), также в группе ниволумаба большее количество пациентов имело уровень ЛДГ выше верхней границы нормы (ВГН) – 51% и 35% соответственно. Свыше 73% пациентов в обеих группах имели 3 и более линий предшествующей терапии.

Основными показателями эффективности в данном исследовании были ЧОО и ОВ. Первичный анализ ЧОО проведен после того, как у 120 пациентов, получавших ниволумаб, период наблюдения составил более 24 недель. Ниволумаб продемонстрировал преимущество над химиотерапией по частоте объективных ответов (32% против 11%), включая полные ответы (ПО) у 4% пациентов в группе ниволумаба. По длительности достигнутых ответов ниволумаб также продемонстрировал преимущество: медиана длительности ответов в группе ниволумаба не была достигнута, а в группе ХТ составила 3,5 месяца. Ниволумаб демонстрирует преимущество в эффективности по частоте объективных ответов, независимо от статуса мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1 [26].

Недавно были опубликованы данные по общей выживаемости пациентов в этом исследовании. При анализе всех рандомизированных пациентов медиана ОВ составила 15,7 мес. в группе ниволумаба и 14,4 мес. в группе ХТ. Одно- и двухлетние показатели ОВ составили соответственно 59% и 38% в группе ниволумаба и 55% и 34% в группе ХТ [27].

Отсутствие различий в общей выживаемости между двумя группами, вероятно, связано с тем, что после прогрессирования на химиотерапии 41% пациентов получил ингибитор PD1 пембролизумаб. Это, несомненно, отразилось на показателях ОВ. При дополнительном анализе с цензурированием по дате начала анти-PD-1 терапии медиана ОВ в группе ниволумаба была выше и составила 16,4 мес., а в группе ХТ – 11,8 мес. (отношение рисков – 0,81, 95% ДИ 0,59–1,1) [27].

Таким образом, у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение, ниволумаб демонстрирует свою эффективность независимо от статуса мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1, а 5-летняя общая выживаемость достигает 35%.

Монолечение ниволумабом у пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших лечение

В рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 066 клиническая эффективность и безопасность ниволумаба изучалась у ранее не получавших терапию пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой без мутации BRAF [28]. Ниволумаб назначался в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. В группе сравнения пациенты получали стандартную терапию дакарбазином 1000 мг/м²

Таблица 1. Эффективность ниволумаба в первой линии терапии неоперабельной или метастатической меланомы без мутации BRAF в исследовании CheckMate 066 [28]

Показатели	Ниволумаб n=210	ХТ n=208	Статистическая значимость
Медиана ОВ, мес.	НД	10,8 (9,3–12,1)	ОР 0,42 (0,25–0,73) *
1-летняя ОВ, %	72,9 (65,5–78,9)	42,1 (3,0–50,9)	-
Медиана ВБП, мес.	5,1 (3,5–10,8)	2,2 (2,1–2,4)	ОР 0,43 (0,34–0,56) *
ЧОО, %	40,0 (33,3–47,0)	13,9 (9,5–19,4)	ОШ 4,06 (2,52–6,54) *
Медиана длительности ответа, мес.	НД	6,0 (3,3 – НД)	-
Медиана времени до ответа, мес.	2,1 (1,6–7,6)	2,1 (1,8–3,6)	-

ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, НД – не достигнуто

* $p < 0,001$ в пользу ниволумаба в сравнении с дакарбазином

каждые 3 недели. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам: 61% пациентов имели стадию M1c, 37% – ЛДГ выше ВГН, у 35% уровень экспрессии PD-L1 был 5% и выше. В качестве основного показателя эффективности была выбрана оценка ОВ по Каплану-Майеру. Оценка опухолевого ответа проводилась по критериям RECIST 1.1.

На момент первичного анализа медиана ОВ была значительно лучше в группе ниволумаба в сравнении с дакарбазином, причем ниволумаб снизил относительный риск смерти на 58% (см. табл. 1). Медиана ОВ также была выше в группе ниволумаба при подгрупповом анализе, независимо от уровня PD-L1, стадии М, исходного уровня ЛДГ и наличия метастазов в головном мозге. В данных подгруппах снижение риска смерти составило 52–70% на основании оценки относительного риска [28].

При оценке дополнительных показателей (ВБП, ЧОО) результаты были также в пользу ниволумаба (табл. 1). ЧОО в группе ниволумаба практически в три раза превышала этот показатель группы дакарбазина. Риск прогрессирования заболевания на терапии ниволумабом был на 57% ниже в сравнении с терапией дакарбазином (табл. 1). Ниволумаб улучшает ЧОО, независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (при уровне экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ ЧОО составила 52,7% и 10,8%, при уровне экспрессии PD-L1 $< 5\%$ – 33,1% и 15,7% в группах с ниволумабом и дакарбазином соответственно) [28].

Таким образом, у пациентов с отсутствием в опухоли BRAF мутации ниволумаб значимо увеличивает как частоту объективных ответов и выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость по сравнению со стандартной химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Комбинированная терапия

Понимание механизмов активации противоопухолевого иммунитета и роли ингибиторов блокаторов иммунного ответа позволило с успехом применять

их в клинической практике. В то же время разные группы ингибиторов действуют на разных этапах активации противоопухолевого иммунного ответа. Если ингибиторы CTLA-4 работают на первичном этапе активации, когда опухолевый антиген презентуется неактивным Т-лимфоцитам в лимфатических узлах, то ингибиторы PD-1 работают уже в опухолевом микроокружении в эффекторную фазу: блокируют связывание лиганда PD-L1, экспрессируемого опухолевыми клетками, с PD-1 рецептором цитотоксических Т-лимфоцитов, таким образом, способствуют реализации противоопухолевого иммунитета. Было высказано предположение, что комбинация двух групп препаратов обеспечит более эффективную работу иммунной системы.

В исследовании CheckMate 004, фаза 1, изучалась эффективность и безопасность различных дозовых режимов комбинации ниволумаба и ипилимумаба [20]. При применении ниволумаба в дозе 0,1; 1 или 3 мг/кг и ипилимумаба в дозах 1 или 3 мг/кг ЧОО достигала 40% (n=53) у пациентов с меланомой, ранее получавших лечение. Одно- и двухлетняя ОВ составили 85% и 79% соответственно. Наиболее высокие показатели одно- и двухгодичной ОВ достигнуты при комбинации «ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг» (n=17) – 94% и 88% соответственно. В расширенной когорте пациентов, получавших ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели 4 цикла, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования (n=41), ЧОО была 44%, при этом у 7% пациентов отмечены полные ответы, а у 29% пациентов таргетные очаги уменьшились более чем на 80% [20, 29].

На основании полученных данных проведены 2 крупных международных двойных слепых рандомизированных исследования: CheckMate 069, фаза 2 [30, 31], и CheckMate 067, фаза 3 [19, 32], в которых изучалась эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба (ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности) у пациентов, ранее не получавших лечение с нерезектабельной III или IV стадией меланомы.

Таблица 2. Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии неоперабельной или метастатической меланомы в исследованиях CheckMate 069 (фаза 2) [30, 31] и CheckMate 067 (фаза 3) [19, 32]

Исследование	Группа	Объективный ответ			ВБП		ОВ	
		ЧОО, %	ОШ против Ипи	Медиана ДО, мес.	Медиана, мес.	ОР против Ипи	Медиана, мес.	ОР против Ипи
CheckMate 067	Ниво+Ипи n=314	58 (53–64)	6,46 (4,45–9,38) p<0,001	НД	11,5 (8,7–19,3)	0,43 (0,35–0,52) p<0,001	НД	0,55 (0,45–0,69) p<0,001
	Ниво n=315	44 (39–50)	3,57 (2,48–5,15) p<0,001	НД (36,3 – НД)	6,9 (5,1–9,7)	0,55 (0,45–0,66) p<0,001	37,6 (29,1 – НД)	0,65 (0,53–0,80) p<0,001
	Ипи n=316	19 (15–24)	–	19,3 (8,3 – НД)	2,9 (2,8–3,2)	–	19,9 (16,9–24,6)	–
CheckMate 069 BRAF ДТ	Ниво+Ипи n=72	61 (49–72)	12,96 (3,91–54,49) p<0,001	НД	НД	0,36 (0,21–0,60) p<0,001	НД	0,60 (0,32–1,11)
	Ипи n=37	11 (3–25)	–	НД	4,4 (2,8–5,7)	–	24,8 (10,3–НД)	–
CheckMate 069 BRAF Мут	Ниво+Ипи n=23	52 (31–73)	–	НД	8,6 (2,8 – НД)	0,36 (0,14–0,97) p=0,04	НД (7,1 – НД)	1,35 (0,43–4,26)
	Ипи n=10	10 (0–45)	–	НД	2,7 (1,0–5,4)	–	НД (7,2 – НД)	–

Ниво – ниволумаб; Ипи – ипилимумаб; ЧОО – частота объективных ответов; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДТ – дикий тип; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; НД – не достигнуто

В рандомизированном двойном слепом исследовании CheckMate 069 (фаза 2) изучалась эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с монотерапией ипилимумабом. 24% пациента имели мутацию BRAF. Основным показателем эффективности стала оценка ЧОО у пациентов с диким типом BRAF мутации. Этот показатель в группе комбинации оказался статистически значимо выше – 61% (44 из 72) против 11% (4 из 37) в группе ипилимумаба (p<0,001) [30]. Полных ответов в группе комбинации было 16%, а в группе ипилимумаба полные ответы не были достигнуты. Медиана длительности ответов не достигнута в обеих группах. Схожие результаты были продемонстрированы и у пациентов с мутацией BRAF (n=33) (табл. 2) [30, 31].

Медиана ВБП при двухлетнем наблюдении в группе комбинации не была достигнута, а в группе ипилимумаба составила 3,0 мес. Одногодичная ВБП составила 52,5% и 16%, двухлетняя ВБП – 51,3% и 12% соответственно в группах комбинации и ипилимумаба. При анализе ОВ медиана не была достигнута в обеих группах. Одногодичная ОВ составила 73,4% в группе комбинации и 63,8% в группе ипилимумаба (по условиям исследования при прогрессировании на ипилимумабе пациенты могли получать ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели). Двухгодичная ОВ составила 64,8% и 53,6% соответственно [31].

В рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы CheckMate 067 сравнивалась эффективность применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба с монотерапией ниволумабом или ипилимумабом [19]. Уже доступны данные трехлетнего наблюдения [32].

ЧОО в группе комбинации составила 58% (ПО 19%), 44% в группе ниволумаба (ПО 16%) и 19% в группе ипилимумаба (ПО 5%). Медиана длительности ответа не достигнута в обеих группах с ниволумабом, а в группе ипилимумаба составила 19,3 мес. (табл. 2). Медиана ВБП составила 11,5 мес., 6,9 мес. и 2,9 мес. соответственно в группах комбинации, монотерапии ниволумабом и ипилимумабом. Относительный риск прогрессирования при терапии комбинацией снизился на 57% в сравнении с монотерапией ипилимумабом (p<0,001), а снижение риска прогрессирования при терапии ниволумабом в сравнении с ипилимумабом ниже на 45% (p<0,001). Трехлетняя ВБП составила 39% в группе комбинации, 32% в группе ниволумаба и 10% в группе ипилимумаба [32].

На момент первичного анализа при минимальном периоде наблюдения 28 мес. медиана ОВ не была достигнута во всех группах, двухгодичная ОВ составила 64% в группе комбинации, 59% в группе ниволумаба и 45% в группе ипилимумаба. При увеличении срока наблюдения (минимум 36 мес.) медиана ОВ не была достигнута в группе, получавшей комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, и составила 37,6 мес. в группе монотерапии ниволумабом и 19,9 мес. в группе ипилимумаба. Показатели трехлетней ОВ составили 58% в группе комбинации, 52% в группе ниволумаба и 34% в группе ипилимумаба. Относительный риск смерти на комбинированной терапии в сравнении с ипилимумабом ниже на 45% (p<0,001), риск смерти при терапии ниволумабом в сравнении с ипилимумабом ниже на 35% (p<0,001). При дескриптивном анализе отношение риска прогрессирования

или смерти при сравнении групп комбинации и монотерапии ниволумабом составило 0,78. Последующую системную терапию при прогрессировании получали 32% пациентов в группе комбинации, 46% в группе ниволумаба и 63% в группе ипилимумаба [32].

У пациентов с наличием мутации BRAF медиана ОВ не достигнута в группе комбинации и ниволумаба, а в группе ипилимумаба составила 24,6 мес. Трехлетняя ОВ у этих пациентов составила 68% в группе комбинации и 56% в группе ниволумаба. Для пациентов с диким типом BRAF медиана ОВ достигнута во всех группах (39,1; 35,8 и 18,5 мес. соответственно в группах комбинации, ниволумаба и ипилимумаба) [32].

Проводился дополнительный анализ влияния на эффективность терапии уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках в группах комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монотерапии ниволумабом. При экспрессии PD-L1 <1% лучшие результаты по общей выживаемости достигаются в группе комбинации: медиана ОВ не достигнута при трехлетнем наблюдении, а в группе ниволумаба она составила 23,5 мес. При экспрессии PD-L1 ≥1% медиана ОВ не достигнута в обеих группах [32].

Безопасность

Безопасность монотерапии ниволумабом проанализирована в совокупном анализе 4 клинических исследований, включающих 2 исследования 3 фазы [33]. Все пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. На момент анализа 149 пациентов умерли, основной причиной смерти стало прогрессирование заболевания (140 из 149). Среди других причин смерти – острый инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, сердечная недостаточность, гипоксия, сепсис с полиорганной недостаточностью, субарахноидальное кровоизлияние и тромбоэмболия легких. О смертях, связанных с токсичностью ниволумаба, не сообщается.

Из 576 включенных в анализ пациентов у 71% наблюдались нежелательные реакции (НР), связанные с терапией. Наиболее частыми были следующие: слабость (25%), зуд (17%), диарея (13%) и сыпь (13%). У 10% пациентов (57 из 576) наблюдались НР 3–4 степени.

Нежелательные реакции, которые, по мнению исследователей, носили иммуно-опосредованный характер, наблюдались у 49% пациентов. Наиболее частыми были НР со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и печени. Из них НР 3–4 степени наблюдались менее чем в 4% случаев.

НР, приведшие к прекращению терапии, были выявлены у 17 пациентов (3%), среди них наиболее частыми оказались колит, повышение АЛТ, повышение липазы и пневмонит (у 2 пациентов). Медиана времени появления НР варьировала от 5 недель (со стороны кожи) до 15 не-

дель (со стороны почек). Системные кортикостероиды для купирования НР применялись у 24% пациентов (114 из 474 пациентов в 2-х исследованиях 3 фазы), в 16% случаев – топические стероиды, в том числе в 1% случаев – ингаляционные формы. Назначение более сильных иммуносупрессивных препаратов потребовалось в 0,6% случаев (3 пациента): инфликсимаб для терапии артрита 3 степени и повышения липазы 4 степени в исследовании CheckMate 037 и микофенолата мофетил при гепатите 3 степени в исследовании CheckMate 066 у пациента, получавшего после терапии ниволумабом ипилимумаб в качестве последующей линии терапии [33].

Интересно отметить, что, как и в исследованиях с ипилимумабом, у пациентов с НР любой степени тяжести ЧОО была выше в сравнении с пациентами, у которых лечение не сопровождалось развитием НР. При этом ЧОО не отличалась у пациентов, которые получали кортикостероиды для купирования НР, и у пациентов, не получавших кортикостероиды [33].

В исследовании CheckMate 067 сравнивалась безопасность применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба с монотерапией ниволумабом и ипилимумабом [32]. В группе комбинации частота НР была выше, чем в группах монотерапии. Частота всех НР, связанных с лечением, в исследовании CheckMate 067 была 96% в группе комбинации, 86% в группе ниволумаба и 86% в группе ипилимумаба. Нежелательные реакции 3–4 степени наблюдались у 59% пациентов в группе комбинации, в 21% и 28% случаев соответственно при монотерапии ниволумабом и ипилимумабом. Нежелательные реакции, приведшие к прекращению терапии в группе комбинации, наблюдались чаще: НР 3–4 степени, приведшие к прекращению терапии, регистрировались у 30% пациентов в группе комбинации, у 8% в группе ниволумаба и у 14% пациентов в группе ипилимумаба. Всего было зарегистрировано 2 случая смерти в связи с НР: одна – в группе ниволумаба (нейтропения) и одна – в группе ипилимумаба (перфорация кишки). В группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба зарегистрировано 2 смерти, связанных, по мнению исследователей, с лечением, однако обе смерти наступили спустя более чем 100 дней после введения последней дозы ниволумаба (одна – от сердечной недостаточности, обусловленной миокардитом, спустя 433 дня после окончания терапии, вторая – от некроза печени спустя 234 дня после окончания терапии).

В целом на фоне комбинации ниволумаба и ипилимумаба НР возникают чаще в сравнении с монотерапией ниволумабом или ипилимумабом, однако не зарегистрировано новых НР, которые не были бы описаны в других исследованиях, а при следовании специально разработанным алгоритмам большинство НР управляемы и легко купируются, лишь небольшая доля пациентов требует назначения, помимо стероидов, более сильных иммуносупрессантов [32, 33].

Заключение

За последнее десятилетие произошел значительный прогресс в терапии метастатической меланомы. Ипили-мумаб впервые продемонстрировал улучшение общей выживаемости ранее леченных пациентов с метастатической меланомой [17]. Таргетные препараты, ингибиторы BRAF и MEK позволяют добиваться объективных ответов у 50–70% пациентов. В то же время в связи с развитием резистентности к терапии большинство пациентов прогрессируют в среднем через 7–12 месяцев [9, 12].

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб), по сравнению с монотерапией ипилимуаба, продемонстрировали еще более высокую эффективность. По частоте ответов приближаясь к эффективности таргетных препаратов, они обладают неоспоримым преимуществом – возможностью длительного удержания достигнутых ответов, а также благоприятным профилем безопасности. Комбинация ниволумаба и ипилимуаба

улучшила частоту объективных ответов, безрецидивную и общую выживаемость в сравнении с монотерапией ниволумабом и ипилимуабом. В отдельных подгруппах пациентов (экспрессия PD-L1 <1%, наличие BRAF мутации) комбинация демонстрирует значительное преимущество над монотерапией ниволумабом и ипилимуабом. Переносимость комбинации несколько хуже в сравнении с монотерапией, однако все НР легко управляемы и обратимы при следовании разработанным алгоритмам купирования НР. В то же время данные свидетельствуют, что прекращение терапии в связи с НР не ухудшает эффективность лечения, более того, пациенты с НР имеют более высокие показатели эффективности в сравнении с пациентами, не имеющими НР.

Таким образом, ингибиторы PD-1, и в частности ниволумаб, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ипилимуабом, становятся новым стандартом терапии метастатической меланомы в первой линии, независимо от статуса мутации BRAF или уровня экспрессии PD-L1.

Информация об авторах

Галина Ю. Харкевич, к. м. н., в. н. с. отделения биотерапии опухолей, e-mail: gkharkevich@mail.ru

Лев В. Демидов, д. м. н., профессор, руководитель отделения биотерапии опухолей, e-mail: demidov.lev@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-62-69

For citation: Kharkevich G. Y., Demidov L. V. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. Malignant Tumours 2017; 3: 62–69. (In Russ.)

Efficacy of nivolumab in advanced melanoma

G. Y. Kharkevich, L. V. Demidov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract: Check-point inhibitors are new agents that has significantly improved clinical outcomes in treatment of advanced melanoma treatment. Ipilimumab was the first agent that increased overall survival of pretreated patients with advanced melanoma. Nivolumab is PD-1 inhibitor, studied in three trials of 3rd phase at the dose 3 mg/kg IV every 2 weeks. Nivolumab monotherapy has median OS equal to 37,6 months, Median OS of nivolumab plus ipilimumab has not been reached in minimum follow up of 36 months. 3 years OS is 58% in combination group and 52% in nivolumab group compared to 34% in ipilimumab group. ORR was 45% in nivolumab group and 58% in combination group. In patients with low expression of PD-L1 and BRAF MT combination of nivolumab and ipilimumab has better outcomes. Nivolumab is well tolerated, grade 3–4 adverse reactions amount to 10% in pooled analysis. Grade 3–4 adverse reactions showed 55% in combination of nivolumab plus ipilimumab; however, no new types of reactions reported. Majority of adverse reactions were resolved in 3–4 weeks by using special guidelines of adverse reactions management. PD-1 inhibitors, including nivolumab in monotherapy and in combination with ipilimumab become new standard of care for advance melanoma regardless of BRAF status and PD-L1.

Keywords: advanced melanoma, check-point inhibitor, immunotherapy, PD-1, CTLA-4

Information about the authors

Galina Y. Kharkevich, MD, PhD, Department of Tumor Biotherapy, e-mail: gkharkevich@mail.ru

Lev V. Demidov, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Tumor Biotherapy, e-mail: demidov.lev@gmail.com

Литература • References

1. Thompson J. F., Scolyer R. A., Kefford R. F. Cutaneous melanoma, *Lancet*, 2005, Vol. 365, No. 9460, pp. 687–701.
2. de Vries E., Bray F. I., Coebergh J. W., Parkin D. M. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia, *Int. J. Cancer*, 2003, Vol. 107, No. 1, pp. 119–126.
3. World Health Organization. Skin cancers. Available from: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>, Accessed March 11, 2017.
4. Balch C. M., Soong S. J., Gershenwald J. E. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system, *J. Clin. Oncol.*, 2001, Vol. 16, No. 19, pp. 3622–3634.
5. Barth A., Wanek L. A., Morton D. L. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases, *J. Am. Coll. Surg.*, 1995, Vol. 181, No. 3, pp. 193–103.
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова В. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 266 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova V. V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu, Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2017, 266 p.]
7. Fletcher W. S., Pommier R. F., Lum S., Wilmarth T. J. Surgical treatment of metastatic melanoma, *Am. J. Surg*, 1998, Vol. 175, No. 5, pp. 413–417.
8. Lui P., Cashin R., Machado M., Hemels M. et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials, *Cancer Treat Rev.*, 2007, Vol. 33, No. 8, pp. 665–680.
9. Maverakis E., Cornelius L. A., Bowen G. M. et al. Metastatic melanoma: a review of current and future treatment options, *Acta Derm. Venereol.*, 2015, Vol. 95, No. 5, pp. 516–524.
10. Hall R. D., Kudchadkar R. R. BRAF mutations: signalling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies, *Cancer Control*, 2014, Vol. 21, No. 3, pp. 221–230.
11. Giovanni P., Giovanni P., Aldo T. et al. Molecular targeted approaches for advanced BRAF V600, N-RAS, c-KIT and GNAQ melanomas, *Dis Markers*, 2014, No. 2014, 671283.
12. Sullivan R., LoRusso P., Boerner S., et al. Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, 2015, No. 35, pp. 177–186.
13. Luke J. J., Ott P. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma, *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, No. 6, pp. 3479–3492.
14. Antonia S. J., Larkin J., Ascierto P. A. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects, *Clin. Cancer Res.*, 2014, Vol. 20, No. 24, pp. 6258–6568.
15. Shih K., Arkenau H. T., Infante J. R. Clinical impact of checkpoint inhibitors as novel cancer therapies, *Drugs*, 2014, Vol. 74, No. 17, pp. 1993–2013.
16. Tsai K. K., Daud A. L. The role of anti-PD-1/PD-L1 agents in melanoma: progress to date, *Drugs*, 2015, Vol. 75, No. 6, pp. 563–575.
17. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, No. 8, pp. 711–723.
18. Deeks E. D. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma, *Drugs*, 2014, Vol. 74, No. 11, pp. 1233–1239.
19. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, No. 1, pp. 21–34.
20. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, No. 2, pp. 122–133.
21. Ascierto P. A., Melero I., Bhatia S. et al. Initial Efficacy of Anti-Lymphocyte Activation Gene-3 (anti – LAG-3; BMS-986016) in Combination With Nivolumabin Patients With Melanoma Previously Treated With Anti – PD-1/PD-L1 Therapy, *J. Clin. Oncol.*, 2017, No. 35 (suppl.; abstr 9520).

22. Siu L. L., Steeghs N., Meniawy T. et al. Preliminary Results of a Phase 1/2a Study of BMS-986156 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor – related gene [GITR] agonist) Alone and in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors, 2017, No. 35 (suppl.; abstr 104).
23. Perez R. P., Riese J. M., Lewis K. D. et al. Epcadostat plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: Preliminary phase I/II results of ECHO-204, J. Clin. Oncol., 2017, No. 35, (suppl; abstr 3003).
24. Topalian S. L., Hodi S. F., Brahmer J. R. et al.. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti – PD-1 Antibody in Cancer, N. Engl. J. Med., 2012, Vol. 366, No. 26, pp. 2443–2453.
25. Hodi F. S., Kluger H., Sznol M. et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial, Oral presentation at: AACR Annual Meeting 2016, abstr. CT001.
26. Weber J. S., D'Angelo S. P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol., 2015, Vol. 16, No. 4, pp. 375–384.
27. Larkin J., Minor D., D'Angelo S. et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial, J. Clin. Oncol., 2017 Jul 3, JCO2016718023 [Epub ahead of print].
28. Robert C., Long G. V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, N. Eng. J. Med., 2015, Vol. 372, No. 4, pp. 320–330.
29. Kluger H. M., Sznol M., Callahan M. K. et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation status in a phase 1 trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) [abstract], Pigment Cell Melanoma Res., 2014, Vol. 27, No. 6, p. 1203.
30. Postow M. A., Chesney J., Pavlick A. C. et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma, N. Engl. J. Med., Vol. 372, No. 21, pp. 2006–2017.
31. Hodi F. S., Chesney J., Pavlick A. C. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial, lancet Oncol., 2016, Vol. 17, No. 11, pp. 1558–1568.
32. Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzales R. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, N. Engl. J. Med., Sep 2017, pp. 12. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684. [Epub ahead of print].
33. Weber J. S., Hodi F. S., Wolchok J. D. et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma, J. Clin. Oncol., 2017, Vol. 35, No. 7, pp. 785–791.

СУТЕНТ®: международный стандарт 1-й линии терапии мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе¹⁻⁴

Контроль над заболеванием в 9 случаях из 10⁵⁻⁶

- 87% частота объективного ответа и стабилизации

Увеличение 5-летней выживаемости⁷

- 60,8 мес медиана общей выживаемости в восточно-европейской популяции

Оптимизация режима терапии⁸⁻¹¹

- режим 2:1 позволяет улучшить переносимость терапии без снижения дозы с сохранением эффективности

мПКР – метастатический почечно-клеточный рак

Литература: 1. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines ISBN: 978-90-79754-98-4, available at: www.uroweb.org/guidelines/; 2. B. Escudier, C. Porta, M. Scherhagel et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v58-v68, 2016; 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, Version 1.2017 – September 26, 2016; 4. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2015. RUSSCO (<http://www.russco-oncology.ru/standards/RUSSCO1>); 5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak B et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2009; 360(21):1125-34; 6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak B et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27(22):3584-3590; 7. Vidojak E, Geczi L, Marilak J, et al. Central and Eastern European Experience with Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial. Pathol. Oncol. Res. (2015) 21:775–782 DOI 10.1007/s12253-014-9889-0; 8. Hujar TG, et al. Eur J Cancer 2014;50:1084–1089; 9. Miyake H, et al. Med Oncol 2015;32:78; 10. Atkinson BJ, et al. J Urol 2014;191:511–516; 11. Braumli S, et al. Ann Oncol 2015;doi:10.1093/annonc/mdv115 (Epub)

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07

Международное непатентованное название: сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба. Вспомогательные вещества: маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), краскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

- Распространенные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитотоксическими препаратами;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессировавшим заболеванием.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Тяжелая степень печеночной недостаточности;

• Беременность и период кормления грудью;

• Детский возраст (эффективность и безопасность препарата «Сутент» у детей не устанавливали).

С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов кофермента СYP3A4, которые могут повысить концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости; распространенный или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитотоксическими препаратами: рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и менее 25 мг.

В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессировавшим заболеванием: рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Доза препарата должна составлять не более 50 мг в день. Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс A, B по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендуется.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекция начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: тромбозы и эмболии (1%), тромбоцитопения (1%), опухольное кровотечение (0,9%), фебрильный нейтропения (0,4%), повышение артериального давления (0,4%), почечная недостаточность, сердечная недостаточность и перфорация кишечника.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являются: усталость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушения пигментации кожи.

СУТЕНТ капсулы
сунитиниб

Открывая возможности

опыт, синдром ладонно-подошвенной эритемы, сухость кожи, изменение окраски волос, воспаление слизистой оболочки, анемия, нарушение вкуса и аппетита.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Ознакомиться с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (Башня О).
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-71-80

Фиброламеллярная карцинома как отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака: молекулярно-генетические особенности, диагностика, перспективы лечения

Д. А. Шавочкина¹, И. Ф. Кустова¹, Н. Л. Лазаревич^{1,2}¹ НИИ Канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России² Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова

Резюме: Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) описана в 1956 г. как отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), диагностируемый у молодых пациентов, не имеющих хронических заболеваний печени. Морфологически ФЛК характеризуется как ГЦР с крупными клетками, большими ядрами и наличием в строме ламеллярных коллагеновых волокон, образующих разветвленную сеть. Механизмы, определяющие развитие ФЛК при отсутствии значимых факторов риска, долгое время оставались неизвестными. Высокопроизводительные методы исследования транскриптома позволили описать уникальный профиль экспрессии генов при ФЛК, определить основные сигнальные пути, активированные в опухолевых клетках, такие как mTOR, FGFR и EGFR сигнальные каскады, которые могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени для лечения этого типа опухолей. При полнотранскриптомном анализе в подавляющем большинстве образцов ФЛК был впервые выявлен химерный транскрипт DNAJB1-PRKACA, который образуется в результате слияния двух генов при делеции участка 19 хромосомы. Эта перестройка является драйверным событием для возникновения ФЛК и определяет ускорение пролиферации, повышение клоногенного потенциала и увеличение популяции опухолевых стволовых клеток. Слитный транскрипт специфичен для ФЛК и может быть выявлен рядом клинических лабораторных методов, что открывает возможность для его использования в качестве маркера для дифференциальной диагностики этого типа опухолей. Поскольку слитный белок DNAJB1-PRKACA обладает киназной активностью, он рассматривается как перспективная мишень для разработки таргетных препаратов, способных ингибировать эту функцию. Анализ транскриптомных нарушений в ФЛК позволил описать прогностическую сигнатуру из 8 генов, высокий уровень экспрессии которых коррелирует с плохой выживаемостью пациентов после хирургического лечения.

В представленном обзоре суммированы современные сведения о молекулярном патогенезе ФЛК и открывающихся на их основе возможностях для диагностики и разработки новых схем терапии.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, гепатоцеллюлярный рак, слитные гены

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – одна из самых распространенных форм опухолей, которая развивается из основных клеток печени, гепатоцитов [1]. Факторами риска, способствующими развитию этого заболевания, являются хронические инфекции вирусами гепатитов В и С, цирроз печени, хронические алкогольные отравления, воздействие химических канцерогенов. Для ГЦР характерна высокая агрессивность течения и устойчивость к существующим схемам химиотерапии. При исследовании молекулярных механизмов гепатоканцерогенеза были выявлены генетические и эпигенетические изменения в регуляции экспрессии ключевых онкогенов и генов-супрессоров, таких как p53, β-катенин, семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), а также нарушения активности сигнальных каскадов рецепторов факторов роста: PI3K/mTOR, MAPK, RAS, Wnt/β-катенин и Hippo [1, 2, 3].

Анализ изменения транскрипционных профилей генов при гепатоканцерогенезе позволил предложить несколько вариантов классификации молекулярных

подклассов ГЦР, которые могут быть использованы для выбора оптимальной терапевтической стратегии и предсказания отдаленных результатов лечения пациентов [3, 4, 5]. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что по морфологическому строению, клиническим характеристикам, а также спектру генетических и эпигенетических нарушений, лежащих в основе злокачественной трансформации, ГЦР представляет собой крайне гетерогенный класс опухолей, выбор тактики лечения которых должен учитывать индивидуальные характеристики конкретной опухоли [2].

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) представляет собой вариант ГЦР, который выявляется преимущественно у детей, подростков и молодых взрослых (до 30–35 лет), неотягощенных другими заболеваниями, увеличивающими риск возникновения ГЦР (инфекции вирусами гепатитов В и С, цирроз). ФЛК была впервые описана Хью Эдмондсоном [6] в 1956 г. как отдельный подтип первичного рака печени. По приблизительным оценкам, ФЛК составляют около 5% всех

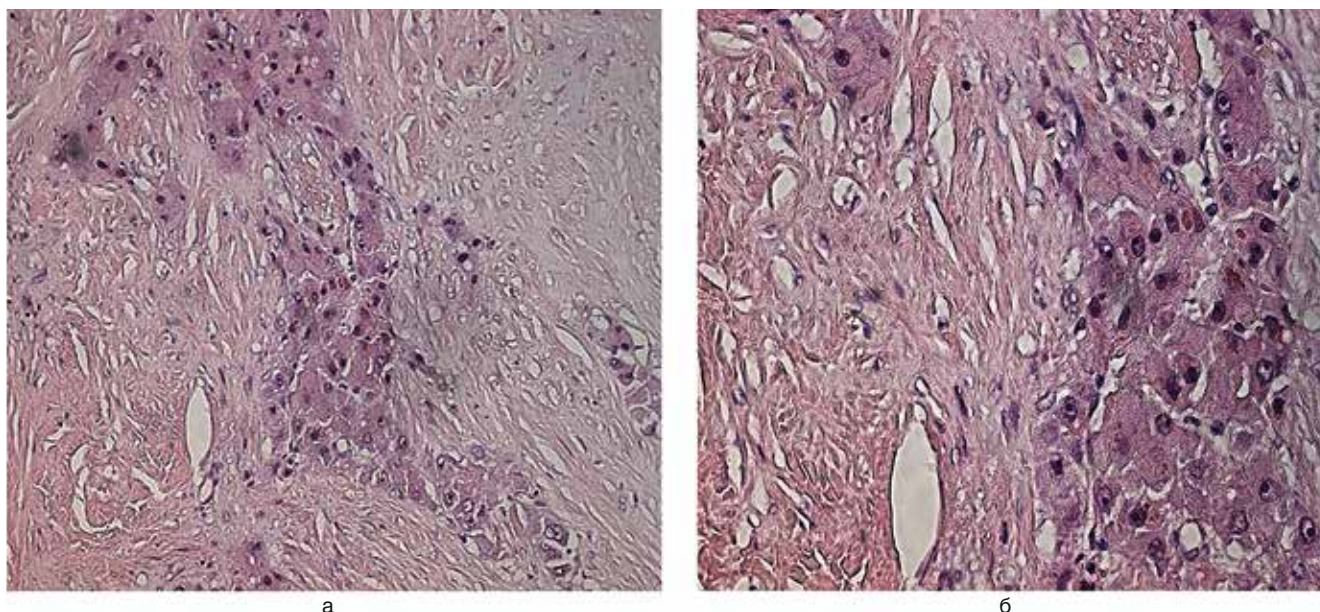


Рисунок 1. Представлен типичный случай фиброламеллярной карциномы: а – гистология ФлК (x200). Четко видны разрастания ламеллярного фиброза, окружающие видоизмененные опухолевые клетки; б – гистология ФлК (x400). Видоизмененные полигональные клетки опухоли

случаев ГЦР, варьируя от менее 1% до 8% в зависимости от исследованной популяции и дизайна исследования [7]. Клиническая картина проявляется симптомами, характерными для первичного рака печени: абдоминальная боль, асциты, гепатомегалия, обструктивная желтуха. В отличие от «классического» ГЦР, при котором часто наблюдаются цирротические изменения архитектуры ткани, ФлК характеризуется разрастанием тонких ламеллярных пластинок, состоящих из коллагеновых волокон, пронизывающих структуру ткани печени (ламеллярный фиброз) [7].

В течение многих лет предпринимались попытки идентифицировать надежные маркеры для выявления и дифференциальной диагностики ФлК и определить причину возникновения опухолей у молодых пациентов. В 2014 г. при проведении полнотранскриптомного анализа образцов ФлК был открыт химерный транскрипт DNAJB1-PRKACA, который образуется в результате делеции участка 19 хромосомы размером 400 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) и приводит к слиянию двух генов [8]. Эта перестройка изменяет биологические свойства исходных белков, является ключевым генетическим нарушением при формировании ФлК и может рассматриваться в качестве перспективной мишени для разработки таргетных препаратов для терапии этой формы опухолей.

В настоящем обзоре мы рассмотрим основные результаты исследований, проведенных в последние годы в области патогенеза ФлК, молекулярной диагностики, перспективах направленной терапии этой разновидности опухолей печени.

ФлК как подтип ГЦР

1. Этиология ФлК

Этиология фиброламеллярной карциномы до сих пор остается неясной. В отличие от классического гепатоцеллюлярного рака, возникновение ФлК не ассоциировано с инфекциями вирусами гепатитов В или С, действием гепатоканцерогенов, метаболическими нарушениями или другими хроническими заболеваниями печени. В литературе описаны единичные случаи развития ФлК на фоне вирусных инфекций, но они представляются случайными, поскольку не подтверждаются на представительных выборках [9, 10].

2. Патоморфология и микроскопия ФлК

Фиброламеллярные карциномы представляют собой скопление больших полигональных эозинофильных клеток с четко выраженным везикулярным ядром, окруженных обильными разрастаниями ламеллярного фиброза (рис. 1). Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (так называемые «спутанные волокна») [7, 10]. По сравнению с ГЦР фиброламеллярные карциномы обладают повышенной способностью к метастазированию в региональные лимфатические узлы. [11].

3. Дифференциальная диагностика ФлК

Фиброламеллярные карциномы экспрессируют маркеры гепато- и холангиоцитарной дифференцировки. Полученные к настоящему времени данные о клеточном

происхождении этого типа опухолей неоднозначны. Предполагается, что ФЛК представляет собой подтип ГЦР, развивающийся из бипотентных гепатоцитарных клеток-предшественников, способных дифференцироваться в гепатоциты или холангиоциты, в то время как ГЦР возникает из клеток гепатоцитарного происхождения [4].

Сходство ФЛК с другими опухолями печени подтверждается экспрессией специфического маркера гепатоцитов – HerPar1. Некоторые ФЛК характеризуются синтезом цитокератинов 8 и 18 (белки промежуточных филаментов цитоскелета, экспрессирующиеся в гепатоцитах). Окрашивание на глипикан-3 (GPC3, гепаран-сульфат протеогликан), гиперэкспрессирующийся в ГЦР, выявляется в 17–59% случаев [10, 12]. В большинстве фиброламеллярных опухолей не синтезируется альфа-фетопrotein (АФП) – основной белок эмбриональной сыворотки крови, являющийся наиболее значимым клиническим маркером ГЦР [13].

Для дифференциальной диагностики ФЛК от ГЦР используются гликопротеин CD68, локализующийся на поверхности моноцитов и макрофагов, и CEA (Carcinoembryonic antigen, раково-эмбриональный антиген), экспрессирующийся в клетках внутривенных желчных протоков и на каналькулярной мембране гепатоцитов.

В то же время фиброламеллярные карциномы экспрессируют дифференцировочные маркеры клеток желчных протоков – ЕМА (эпителиально-мембранный антиген), цитокератин 7 и в редких случаях цитокератин 19 (5–25%) [14]. В ФЛК часто выявляется синтез EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) – мембранно-локализованного гликопротеина, являющегося опухолевым антигеном и маркирующего стволовые клетки-предшественники различных тканей, в том числе и печени [15, 16].

Для того чтобы максимально достоверно дифференцировать ФЛК от других типов опухолей печени, в настоящее время предлагается использовать набор маркеров, включающий HerPar-1, CK7, ЕМА и CD68 [10, 9, 17].

4. Прогноз

К настоящему времени единственным эффективным способом лечения пациентов с ФЛК остается хирургическая гемигепатэктомия. В литературе нет единого мнения относительно продолжительности жизни пациентов с ФЛК после хирургического лечения. Выживаемость пациентов с ФЛК выше, чем у пациентов с ГЦР, возникшим на фоне цирротического повреждения печени. Однако это не относится к случаям, не ассоциированным с действием основных факторов риска, приводящих к возникновению ГЦР. Считается, что более высокая выживаемость пациентов с ФЛК по сравнению с пациентами, страдающими гепатоцеллюлярным раком, связана с молодым возрастом и отсутствием значимых патологий печени. С другой стороны, среди ФЛК встречаются высокоагрессивные, быстро метастазирующие опу-

холи, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции [18, 19].

Стоит отметить тот факт, что ФЛК, также как и ГЦР, характеризуется высокой устойчивостью к действию традиционных химиотерапевтических препаратов [7, 11].

В связи с описанными клиническими особенностями ФЛК важное значение приобретает разработка подходов для раннего выявления, способов дифференциальной диагностики ФЛК от ГЦР и других форм опухолей, поиск эффективных схем терапии и потенциальных мишеней, специфических для этой формы ГЦР. Важнейшим условием для достижения этих целей является глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза ФЛК.

Изменения профиля экспрессии генов в процессе канцерогенеза ФЛК

Поскольку фиброламеллярная карцинома является подтипом ГЦР, первые исследования закономерностей экспрессии генов при ФЛК были направлены на анализ особенностей экспрессии генов, кодирующих компоненты сигнальных каскадов, нарушение активности которых ассоциировано с развитием ГЦР. Так, при исследовании образцов ФЛК методом гибридизации с микрочипами Kannangai и соавторы [20] описали гиперэкспрессию генов, кодирующих компоненты RAS, MAPK и PI3K сигнальных каскадов. Кроме того, исследователи подтвердили описанную ранее гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [21].

Функциональная активация или гиперэкспрессия онкогенов является одним из ключевых этапов опухолевой трансформации. Для ФЛК характерна гиперэкспрессия онкогенов, участвующих в регуляции клеточного цикла: циклина E1 (функционирует в качестве регуляторной субъединицы CDK2, активация которой необходима для перехода из G1 в S фазу клеточного цикла), циклинзависимой киназы CDK6 (играет ключевую роль при движении по клеточному циклу, участвует в фосфорилировании белка pRB) и E2F3 (транскрипционный фактор, напрямую взаимодействующий с опухолевым супрессором pRb и регулирующий экспрессию генов, вовлеченных в координацию клеточного цикла), гиперэкспрессия которых описана для нескольких типов эпителиальных опухолей, включая ГЦР [22, 23].

В 2015 г. Riehle и соавторы исследовали возможную роль белков mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) и FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) в формировании ФЛК. Активация сигнальных каскадов, в которых участвуют mTOR и FGFR, характерна для первичного рака печени. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к FGFR1 и иммуноблоттинг с антителами на фосфорилированную форму mTORC1 позволили описать существенное повышение экспрессии рецептора фактора роста фибробластов и активацию сигнального пути mTORC1

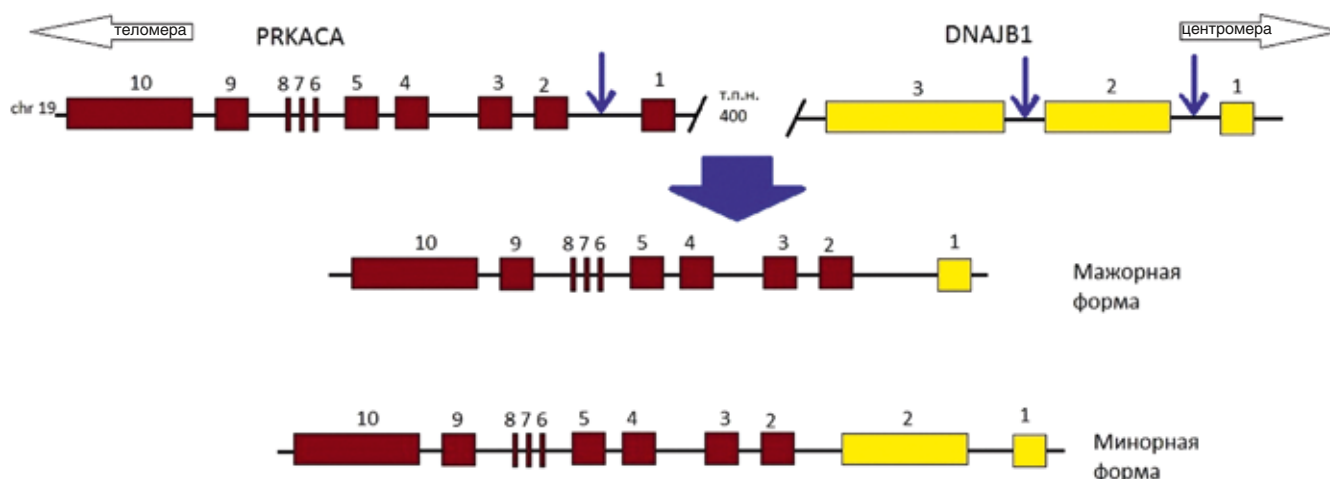


Рисунок 2. Схема образования мажорного и минорного вариантов слитного гена DNAJB1-PRKACA. Стрелками обозначены области, в которых происходят разрывы ДНК, приводящие к транслокации

в ФЛК по сравнению с неопухоловой тканью печени и другими подтипами ГЦР [24]. На основании этих данных авторы предлагают рассмотреть mTORC1 и FGFR1 в качестве новых мишеней для таргетной терапии с использованием комбинации клинически одобренных препаратов – эверолимуса (ингибитор mTOR-зависимого сигнального каскада) и бриваниба/пазопаниба (ингибиторы FGFR).

Развитие технологий массового параллельного секвенирования (NGS) позволило существенно расширить представления о специфическом профиле изменения экспрессии генов в ФЛК. Одно из первых исследований по анализу транскриптома ФЛК подтвердило закономерности, описанные ранее, – гиперактивацию сигнальных каскадов RAS, MAPK, PI3K, EGFR, mTOR [25].

ФЛК характеризуются наличием ламеллярного фиброза, волокна которого состоят преимущественно из коллагена. Simon и соавторы [25] продемонстрировали значительное увеличение экспрессии генов, кодирующих коллагены различных типов, в том числе тех классов, которые ассоциированы с канцерогенезом. Кроме того, было выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях: коннексины (GJC1 и GJA5), альфа субъединицы интегринов, компоненты адгезионных контактов, например кадгерин 13, гиперэкспрессия которого была ранее описана при ГЦР.

В 2015 г. из асцита, полученного от пациента с неоперабельной метастазирующей опухолью, Oikawa и соавторы [26] получили перевиваемую культуру ФЛК. При транскриптомном анализе различных пассажей перевиваемой культуры, первичных ФЛК, а также линий hBTSC (стволовые клетки биллиарного дерева человека), hHrSCs (стволовые клетки печени человека) и hHBs (гепатобласты) было обнаружено, что перевиваемая линия характеризуется постоянным паттерном экспрессии генов, сходным с профилями первичных ФЛК, а также стволовых клеток биллиарного дерева. Эти результаты указывают на то,

что опухолевые клетки ФЛК происходят из общих клеток-предшественников печени и поджелудочной железы. Исследование туморогенности перевиваемой линии ФЛК при подкожной инъекции опухолевых клеток бестимусным мышам продемонстрировало обогащенность этой культуры стволовыми опухолевыми клетками – прививочная доза в 100 клеток приводила к развитию опухолей. Иммуногистохимическое окрашивание клеток перевиваемой линии и образцов первичных ФЛК на маркеры стволовых клеток, а также клеток-предшественников различных типов (SOX9, SOX17, PDX1, OCT4, SALL4 и SHN) подтвердила экспрессию маркеров стволовых клеток эндодермы и плюрипотентных стволовых клеток. Возможно, именно с этим связана высокая устойчивость ФЛК к существующим способам лекарственной и радиотерапии [26].

Ключевым событием в исследовании профиля экспрессии генов фиброламеллярной карциномы стало выявление хромосомной перестройки, приводящей к возникновению слитного гена DNAJB1-PRKCA, специфического исключительно для этого типа опухолей.

Химерный ген DNAJB1-PRKCA в ФЛК

В 2014 г. группой Honeuman при полнотранскриптомном анализе образцов ФЛК был впервые описан слитный транскрипт DNAJB1-PRKCA, исследование которого позволило взглянуть на проблему онкогенеза ФЛК в новом свете [8].

При анализе образцов 11 пациентов с ФЛК, в которые входили участки неопухоловой ткани, первичные опухоли, метастазы и опухоли, возникшие после удаления первичного очага, в 100% опухолевых образцов был выявлен новый слитный транскрипт DNAJB1-PRKCA, тогда как в нормальной ткани печени такая последовательность не обнаруживалась [8].

Было установлено, что слитный транскрипт является продуктом химерного гена DNAJB1-PRKCA, образующегося в результате делеции участка 19 хромосомы размером 400 т.п.н., при которой утрачиваются последние экзоны гена DNAJB1, несколько промежуточных генов и первый экзон гена PRKACA. Формирующийся в результате такой перестройки слитный транскрипт в большинстве опухолей содержит 1 экзон гена DNAJB1 и 2–10 экзоны гена PRKACA (рис. 2). В некоторых образцах ФЛК выявлен также более длинный минорный транскрипт, включающий часть 2 экзона гена DNAJB1 [8].

Ген DNAJB1 локализован в хромосомном локусе 19q13.2, кодирует белок теплового шока Hsp40, кофактор шаперона Hsp70, участвующий в котрансляционном сворачивании белков и протеолитической деградации убиквитинилированных белков. В норме шапероны Hsp40 и Hsp70 локализованы в цитоплазме, но в ответ на стресс транслоцируются в ядро и ядрышки, функция шаперонов в ядре не ясна [27].

Ген PRKACA локализован в локусе 19q13.1 и кодирует каталитическую субъединицу протеинкиназы А (ПКА). В неактивном состоянии ПКА состоит из четырех субъединиц – двух каталитических и двух регуляторных. В присутствии молекул цАМФ, которые связываются с регуляторными субъединицами, происходит диссоциация комплекса и высвобождение активной каталитической субъединицы. Активированная протеинкиназа А фосфорилирует специфические белки по серину и треонину, в результате чего изменяются конформация и активность фосфорилированных белков. Инактивация ПКА происходит по принципу отрицательной обратной связи: один из субстратов, активируемых киназой, фосфодиэстераза, превращает цАМФ в АМФ, снижая концентрацию цАМФ, что приводит к связыванию регуляторных субъединиц с каталитическими [28]. ПКА фосфорилирует широкий спектр субстратов в клетке, участвуя таким образом в регуляции активности транскрипционных факторов MYC, CREB, CREM, AP2, SRF, Sp1, активации Wnt-сигнального пути, метаболизме углеводов и липидов и биогенезе митохондрий. ПКА обнаруживается у большинства животных. В гепатоцитах ПКА играет важную роль в метаболизме глюкозы – ингибирует гликолиз и синтез гликогена и активирует глюконеогенез (процесс образования молекул глюкозы из других органических соединений, например из свободных аминокислот, глицерина) и гликогенолиз (биохимическая реакция расщепления гликогена до глюкозы).

Нарушения функции ПКА при канцерогенезе

Соматическая мутация, приводящая к аминокислотной замене L205R в белке PRKACA, связана с развитием синдрома Кушинга (синдром гиперкортицизма – объединяет группу заболеваний, при которых происходит длительное хроническое воздействие на организм гормонов коры

надпочечников). В результате мутации каталитическая субъединица ПКА теряет возможность связываться с регуляторной субъединицей, что обуславливает увеличение киназной активности и независимость от внешних сигналов (цАМФ). Эти нарушения приводят к изменению регуляции экспрессии многих генов, в том числе повышению экспрессии кортизола. Таким образом, изменение активности ПКА – это ключевой механизм при формировании таких патологических состояний, как аденома гипофиза, гиперплазия или опухоли коры надпочечников, являющихся причинами развития синдрома Кушинга [29, 30].

Нарушение активности ПКА может быть связано также с мутациями гена регуляторной субъединицы PRKARIA, расположенного в локусе 17q23-q24. Такие мутации часто приводят к развитию синдрома Карни – редкого наследственного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование множественных опухолей у детей. Мутация снижает функциональную активность регуляторной субъединицы ПКА, что также приводит к повышению секреции кортизола и развитию опухолей [31].

При образовании химерного белка DNAJB1-PRKACA в ФЛК не происходит изменения активности ПКА, слитный белок полностью сохраняет способность к фосфорилированию [29, 32, 8]. Согласно данным транскриптомного секвенирования, уровень экспрессии химерного транскрипта в ФЛК значительно превышает уровень экспрессии неповрежденного PRKACA, поскольку при транслокации ген PRKACA попадает под контроль более сильного промотора гена DNAJB1 [8]. В отличие от мутированного варианта PRKACA (L205R), возникающего при гиперкортицизме, химерный белок DNAJB1-PRKACA в ФЛК не утрачивает способность связываться с регуляторной субъединицей и отвечать на стимуляцию цАМФ [29, 32]. Экзогенная экспрессия химерного гена в клеточных линиях ГЦР приводит к повышению скорости пролиферации и способности клеток образовывать колонии [33]. Делеция гомологичного делетируемому в ФЛК человека участка генома у мышей или экзогенная экспрессия химерного белка DNAJB1-PRKACA вызывают формирование опухолей печени с морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, аналогичными ФЛК [34].

Таким образом, образующийся при ФЛК химерный белок DNAJB1-PRKACA обладает киназной активностью и выраженными онкогенными свойствами. Это свидетельствует о том, что данное генетическое нарушение является драйвером злокачественной трансформации при ФЛК.

Хромосомная перестройка DNAJB1-PRKACA – специфический маркер ФЛК

Слитный транскрипт DNAJB1-PRKACA специфичен для ФЛК и не выявляется в других типах опухолей печени или в стромальных клетках ФЛК [27, 35]

В работе Graham с соавторами при исследовании 106 образцов опухолей печени (26 образцов ФЛК, включая метастазы, 25 случаев классического ГЦР, а также образцы гепатоцеллюлярной аденомы, холангиокарциномы, гепатобластомы) экспрессия DNAJB1-PRKACA в клинических образцах ФЛК была подтверждена тремя независимыми методами. Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с праймерами к последовательностям 1 экзона гена DNAJB1 и 2 экзона гена PRKACA химерный транскрипт успешно выявлялся во всех случаях ФЛК, но не обнаруживался в других первичных опухолях печени и нормальных тканях. При анализе хромосомных перестроек методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на парафиновых срезах во всех образцах ФЛК гетерозиготная потеря участка гена PRKACA была выявлена в опухолевых, но не в стромальных клетках. В образцах скirrosного подтипа ГЦР, которые морфологически близки ФЛК и могут быть ошибочно диагностированы, хромосомных перестроек не наблюдалось. При РНК-гибридизации *in situ* на парафиновых срезах (RNA-ISH) с зондами к химерному транскрипту или нативному PRKACA экспрессия транскрипта DNAJB1-PRKACA выявлялась только в опухолевых клетках в образцах ФЛК. В нормальных гепатоцитах, лимфоцитах и клетках эндотелия наблюдалась экспрессия мРНК PRKACA [27]. Эти результаты демонстрируют высокую специфичность слитного транскрипта DNAJB1-PRKACA для клеток ФЛК и открывают возможность для использования описанных методов в дифференциальной диагностике ГЦР, в том числе с использованием гистологических препаратов.

При анализе данных полнотранскриптомного секвенирования из базы TCGA (The Cancer Genome Atlas) было проведено сравнение около 9100 образцов опухолей 30 различных этиологий и также подтверждена специфичность химерного транскрипта DNAJB1-PRKACA для ФЛК [35].

Транскриптомные маркеры ФЛК

На основании анализа транскриптомных данных из базы TCGA была предложена сигнатура из 16 генов, с высокой степенью точности позволяющая дифференцировать ФЛК от других типов опухолей печени и стволовых клеток биллиарного дерева. Авторами было выявлено несколько длинных некодирующих РНК (lincRNA), дифференциально экспрессирующихся в ФЛК по сравнению с другими типами ГЦР и холангиокарциномой. Экспрессия одной из lincRNA, LINC00473, регулируется PKA и может служить маркером нарушений цАМФ-зависимой сигнализации в клетке. Гиперэкспрессия LINC00473 наблюдается при немелкоклеточном раке легкого и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. В ФЛК уровень экспрессии LINC00473 также повышен.

Предполагается, что lincRNAs могут быть вовлечены в патогенез ФЛК [35].

В фиброламеллярной карциноме практически не встречаются мутации или метилирование гена p53 [36], однако при транскриптомном анализе ФЛК выявлены нарушения p53-зависимой регуляции экспрессии генов. Sorenson с соавторами было описано повышение уровня экспрессии 17 генов, репрессируемых p53, что указывает на инактивацию или снижение активности p53 в ФЛК [37]. Некоторые из гиперэкспрессированных в ФЛК p53-зависимых генов, такие как CDC20 и AURKA, могут рассматриваться как потенциальные мишени для направленной терапии. При исследовании хромосомных перестроек в геноме 26 пациентов были обнаружены делеции в генах, кодирующих микро-РНК, подавляющих экспрессию гена IGF2BP1 (белок, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, 1), что может приводить к многократному увеличению экспрессии продукта этого гена. Белок IGF2BP1 регулирует трансляцию IGF2 и известен как проопухолевый фактор, гиперэкспрессия которого оказывает антиапоптотический эффект в клетках ГЦР, опухолей поджелудочной железы, молочной железы и колоректального рака [37].

Опухоли, отличающиеся профилем экспрессии генов, могут по-разному отвечать на терапию или иметь разный прогноз течения заболевания. Для ФЛК было предложено несколько вариантов классификаций на подтипы с различными паттернами экспрессии генов.

В 2014 г. Malouf и соавторы описали два подтипа ФЛК: истинный и смешанный. На основании данных транскриптомного профилирования с использованием микрочипов авторы установили, что в истинных ФЛК значительно гиперэкспрессированы такие гены, как PCSK1 (прогормон конвертаза 1), DNER (Delta And Notch-Like Epidermal Growth Factor-Related Receptor, активатор NOTCH1 сигнального каскада), NTS (нейротензин) и CALCA (Calcitonin Related Polypeptide Alpha), продукты которых являются маркерами нейроэндокринной дифференцировки [38].

В 2015 г. Cornella и соавторы провели мутационный анализ и транскриптомное профилирование клинических образцов ФЛК и описали уникальный генетический профиль ФЛК. Суммируя опубликованные ранее данные об экспрессии генов в ФЛК и собственные результаты, авторы выделили 3 молекулярных подкласса этого подтипа опухолей:

1. Пролиферирующий подкласс (51% ФЛК) – опухоли, в которых нарушена экспрессия генов, регулирующих пролиферацию и mTOR-зависимую сигнализацию.
2. Воспалительный подкласс (26% ФЛК) – в опухолях нарушена экспрессия генов, отвечающих за воспаление и продукцию цитокинов;
3. Неаннотированный подкласс (23% ФЛК) – сигнатура экспрессии генов, ранее не описанная для опухолей печени.

Паттерн экспрессии нейроэндокринных маркеров, описанный Malouf и соавторами, характерен для всех трех подклассов.

В этой работе образование химерного транскрипта DNAJB1-PRKCA было подтверждено в 80% случаев ФЛК. При мутационном анализе в ФЛК не было выявлено нарушений в генах TP53, CTNNB1, ARID1A, EGFR, BRAF, KRAS, IDH1, IDH2, наиболее характерных для опухолей печени; частота других хромосомных aberrаций также оказалась довольно низкой. Исключение составил ген BRCA2, мутации в котором описаны у 4,2% пациентов с ФЛК [39].

Факторы прогноза и мишени для направленной терапии ФЛК

ФЛК, как и классический ГЦР, характеризуются высокой устойчивостью к действию традиционных химиотерапевтических препаратов, поэтому основные надежды в развитии методов терапии этого типа опухолей связывают с таргетными препаратами.

Поскольку разделение ФЛК на три молекулярных подкласса не выявило значимой взаимосвязи между набором дифференциально экспрессирующихся генов и выживаемостью пациентов с ФЛК, Cornella и соавторы предложили использовать в качестве фактора прогноза после хирургического лечения сигнатуру из 8 генов (PEAR1, KRTAP, KLRD1, OSBPL8, RPL32, SLC26A11, RGS11 и RAPGEF1). Суммарный уровень экспрессии предложенных генов может быть преобразован в количественную величину (Mortality index, Индекс смертности), которая повышается пропорционально риску летального исхода в первые 12 месяцев после резекции опухоли. Кроме того, основываясь на данных о гиперактивации сигнального пути mTOR и повышении уровня экспрессии гена EGFR, авторы рассматривают возможность использования для таргетной терапии ФЛК ингибиторы mTOR-зависимой сигнализации (эверолимус, темсиrolimus), а также ингибиторы рецепторов EGF (гефитиниб, цетуксимаб). К сожалению, результаты клинического исследования NCT 01642186 продемонстрировали отсутствие эффективности эверолимуса при лечении больных с неоперабельной формой ФЛК [40]. Стоит отметить, что в небольшом проценте ФЛК выявлены мутации в гене BRCA2, продукт которого вовлечен в репарацию повреждений ДНК. В настоящее время для лечения опухолей яичников и молочной железы с мутациями в гене BRCA2 используют таргетную терапию с помощью PARP-ингибиторов, блокируя единственный путь репарации ДНК и индуцируя апоптоз в опухолевых клетках. Авторы предлагают рассмотреть возможность терапии ФЛК с мутациями в BRCA2 с помощью PARP-ингибиторов [39].

Специфический для ФЛК и выявляемый в подавляющем большинстве случаев продукт слитного гена DNAJB1-PRKCA, обладающий киназной активностью и отсутствующий в нормальных клетках, рассматривается большинством авторов как перспективная мишень для создания таргетного препарата для терапии ФЛК.

К настоящему времени данных о разработке и испытаниях такого ингибитора в литературе не представлено, однако успешный опыт создания и эффективного использования специфических киназных ингибиторов для терапии лейкозов и опухолей легкого, а также разработка клеточных и *in vivo* экспериментальных моделей ФЛК [26, 34] позволяет надеяться на появление такого препарата в недалеком будущем.

Заключение

Таким образом, результаты клинических, гистологических и молекулярно-генетических исследований позволяют выделить ФЛК в отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака. ФЛК характеризуется не только особой морфологической структурой, но и уникальным спектром генетических нарушений, вовлеченных сигнальных каскадов, синтезом специфических маркеров. Эти характеристики, безусловно, влияют и на клинические особенности течения опухолевого процесса, и на выбор оптимальной тактики лечения.

Образование химерного гена DNAJB1-PRKCA является ранним событием гепатоканцерогенеза, приводящим к развитию ФЛК. Возможно, делеция происходит в стволовых клетках биллиарного дерева – предшественниках гепатоцитов. В результате этого формируется специфический профиль молекулярных нарушений опухоли, в котором сравнительно невысока доля других мутаций, но значительно изменен спектр экспрессии генов – подавлена активность опухолевого супрессора p53, гиперэкспрессированы гены, кодирующие маркеры нейроэндокринной дифференцировки, эффекторы ключевых про-опухолевых сигнальных каскадов RAS, MAPK, PI3K, EGFR, mTOR и регуляторы клеточного цикла. Слитный белок DNAJB1-PRKCA обладает полноценной киназной активностью и может вызывать значительные изменения в регуляции экспрессии генов, поскольку субстратами PKA являются, помимо прочего, различные транскрипционные факторы. Особый молекулярный профиль ФЛК определяет и другие свойства – морфологические особенности, устойчивость к терапии. Являясь ключевым драйвером развития опухоли, химерный белок DNAJB1-PRKCA может быть использован для дифференциальной диагностики ФЛК, поскольку высоко специфичен для конкретного типа опухолей и выявляется методами, рутинно адаптируемыми для клинической практики. Согласно данным опубликованных исследований [34, 35] и результатам, полученным в нашей лаборатории, выявление слитного транскрипта позволяет повысить точность дифференциальной диагностики ФЛК в архивных образцах, по данным морфологического анализа ранее не отнесенных к этой категории опухолей. Представляется перспективным исследование экспрессии микроРНК и длинных некодирующих РНК, поскольку эти

молекулы играют важную роль во многих биологических процессах, в том числе при опухолевой трансформации. Можно ожидать, что дальнейшее изучение свойств слитного белка DNAJB1-PRKCA и анализ роли связанных с ним

путей внутриклеточной сигнализации в патогенезе ФЛК позволит разработать специфический таргетный препарат или эффективные терапевтические комбинации для лечения этой формы злокачественных новообразований.

Информация об авторах:

Дарья А. Шавочкина, к. б. н., научный сотрудник лаборатории механизмов прогрессии эпителиальных опухолей отдела иммунохимии НИИ Канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: darya.shavochkina@gmail.com

Инна Ф. Кустова, к. б. н., научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела иммунохимии НИИ Канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: innaku74@gmail.com

Наталья Л. Лазаревич, д. б. н., профессор, заведующая отделом иммунохимии НИИ Канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: lazarevich.nl@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-71-80

For citation: Shavochkina D. A., Kustova I. F., Lazarevich N. L. Fibrolamellar carcinoma as a distinct subtype of hepatocellular carcinoma: molecular genetics features, diagnostics and treatment prospects. Malignant Tumours 2017; 3: 71–80. (In Russ.)

Fibrolamellar carcinoma as a distinct subtype of hepatocellular carcinoma: molecular genetics features, diagnostics and treatment prospects

D. A. Shavochkina¹, I. F. Kustova¹, N. L. Lazarevich^{1,2}

¹ Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin NMRCO, Ministry of Health of the Russian Federation

² Department of Biology, Moscow State University

Abstract: Fibrolamellar carcinoma (FLC) was described in 1956 as a separate subtype of hepatocellular carcinoma (HCC) that affects young adults without underlying liver diseases. Morphologically FLC is characterized as HCC with large cells, gross nucleus and fibrous collagen bands organized into branched net. The mechanisms of FLC development in the absence of major risk factors remained obscured for a considerable amount of time.

High-throughput transcriptomic analysis allowed to describe the unique profile of gene expression in FLC and to define the main signaling pathways activated in tumor cells which include mTOR, FGFR и EGFR cascades which can be accounted as potential therapeutic targets for this type of tumors.

Whole transcriptome sequencing allowed to identify in the majority of FLC samples the new chimeric transcript DNAJB1-PRKACA which appears due to deletion of the part of chromosome 19 which leads to fusion of two genes. This translocation appears to be driving event in FLC development that governs increase of proliferation, colony formation and tumor stem cells population. Fusion transcript is specific for FLC and can be identified through the number of clinical laboratory methods. It opens the opportunity for use of that fusion in differential diagnostics as FLC marker. Due to kinase activity of DNAJB1-PRKACA protein, it is considered to be prospective target for the development of therapeutic compounds which can inhibit this function. Analysis of transcriptome aberrations in FLC allowed to specify the prognostic signature of 8 genes whose overexpression correlates with poor patient survival after the surgery. In this review we have summarized recent data on FLC molecular pathogenesis and possibilities for the development of new methods for diagnosis and treatment based on these findings.

Keywords: Fibrolamellar Carcinoma, Hepatocellular Carcinoma, fusion genes

Information about the authors

Darya A. Shavochkina, PhD, Researcher, Department of Immunochemistry, Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin NMRCO, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: darya.shavochkina@gmail.com

Inna F. Kustova, PhD, Researcher, Department of Immunochemistry, Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin NMRCO, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: innaku74@gmail.com

Natalia L. Lazarevich, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Immunochemistry, Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin NMRCO, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lazarevich.nl@gmail.com

Литература • References

1. Llovet J. M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E. et al. Hepatocellular carcinoma, *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, Vol. 2, p. 16018.
2. Лазаревич Н. Л., Кривцова О. М., Сквородникова П. А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР // Злокачественные опухоли. 2016. Т. 4 (1), С. 40–45. [Lazarevich N. L., Krivtsova O. M., Skovorodnikova P. A. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti klinicheskogo prognoza GTsR, *Zlokachestvennyye opukholi*, 2016, Vol. 4 (1), pp. 40–45 (In Russ.)].
3. Zucman-Rossi J., Villanueva A., Nault J.-C., Llovet J. M. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology*, 2015, Vol. 149 (5), pp. 1226–1239.
4. Lee J. S., Heo J., Libbrecht L. et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells, *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12 (4), pp. 410–416.
5. Hoshida Y., Nijman S. M., Kobayashi M. et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma, *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69 (18), pp. 7385–7392.
6. Edmondson H. A. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the liver in infancy and childhood, *Am. J. Dis. Child.*, 1956, Vol. 91, pp. 168–186.
7. Torbenson M. S. Review of the Clinicopathologic Features of Fibrolamellar Carcinoma, *Adv. Anat. Pathol.*, 2007, Vol. 14, pp. 217–223.
8. Honeyman J. N., Simon E. P., Robine N. et al. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma, *Science*, 2014, Vol. 343, p. 1010.
9. Sergi C. M. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update, A Primer, *Diagnostics*, 2015, Vol. 6 (1), pii: E3.
10. Torbenson M. S. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 2017, Vol. 46, pp. 365–391.
11. Serg C. M. Fibrolamellar Carcinoma: A Distinct Variant of Hepatocellular Carcinoma That Is Still Surrounded by Unveils Mysteries, *J. Cancer Ther.*, 2014, Vol. 5, pp. 1325–1331.
12. Ward S. C., Huang J., Tickoo S. K. et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation, *Mod. Pathol.*, 2010, Vol. 23, pp. 1180–1190.
13. Abelev G. I., Eraiser T. L. Cellular aspects of alpha-fetoprotein reexpression in tumors, *Semin. Cancer Biol.*, 1999, Vol. 9 (2), pp. 95–107.
14. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update, *Scientifica (Cairo)*, 2012, Vol. 2012, 743790.
15. de Boer C. J., van Krieken J. H. J. M., Janssen-van Rhijn C. M., Litvinov S. V. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver, *J. Pathol.*, 1999, Vol. 188, pp. 201–206.
16. Gires O. EpCAM in hepatocytes and their progenitors, *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 56 (2), pp. 490–492.
17. Graham R. P., Torbenson M. S. Fibrolamellar carcinoma: A histologically unique tumor with unique molecular findings, *Semin. Diagn. Pathol.*, 2017, Vol. 34 (2), pp. 146–152.
18. Eggert T., McGlynn K. A., Duffy A. et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000–2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *United European Gastroenterol. J.*, 2013, Vol. 1 (5), pp. 351–357.
19. Mayo S. C., Mavros M. N., Nathan H. et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J. Am. Coll. Surg.*, 2014, Vol. 218 (2), pp. 196–205.
20. Kannangai R., Vivekanandan P., Martinez-Murillo F., Choti M., Torbenson M. Fibrolamellar carcinomas show overexpression of genes in the RAS, MAPK, PIK3, and xenobiotic degradation pathways, *Hum. Pathol.*, 2007, Vol. 38 (4), pp. 639–644.

21. Buckley A. F., Burgart L. J., Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Hum. Pathol.*, 2006, Vol. 37, pp. 410–414.
22. Andrechek E. R. HER2/Neu tumorigenesis and metastasis is regulated by E2F activator transcription factors, *Oncogene*, 2015, Vol. 34 (2), pp. 217–225.
23. Oeggerli M., Schraml P., Ruiz C. et al. E2F3 is the main target gene of the 6p22 amplicon with high specificity for human bladder cancer, *Oncogene*, 2006, Vol. 25 (49), pp. 6538–6543.
24. Riehle K. J., Yeh M. M., Yu J. J. et al. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Mod. Pathol.*, 2015, Vol. 28, pp. 103–110.
25. Simon E. P., Freije C. A., Farbe B. A. et al. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2015, Vol. 112 (44), E5916–E5925.
26. Oikawa T., Wauthier E., Dinh T. A. et al. Model of fibrolamellar hepatocellular carcinomas reveals striking enrichment in cancer stem cells, *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, p. 8070.
27. Graham R. P., Jin L., Knutson D. L. et al. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma, *Modern Pathology*, 2015, Vol. 28 (6), pp. 822–829.
28. Kim C., Xuong N. H., Taylor S. S. Crystal structure of a complex between the catalytic and regulatory (R1alpha) subunits of PKA, *Science*, 2005, Vol. 307 (5710), pp. 690–696.
29. Cheung J., Ginter C., Cassidy M. et al. Structural insights into mis-regulation of protein kinase A in human tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2015, Vol. 112 (5), pp. 1374–1379.
30. Cao Y., He M., Gao Z. et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome, *Science*, 2014, Vol. 344 (6186), pp. 913–917.
31. Kirschner L. S., Carney J. A., Pack S. D. et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex, *Nat. Genet.*, 2000, Vol. 26, pp. 89–92.
32. Riggle K. M., Riehle K. J., Kenerson H. L. et al. Enhanced cAMP-stimulated protein kinase A activity in human fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Pediatr. Res.*, 2016, Vol. 80 (1), pp. 110–118.
33. Xu L., Hazard F. K., Zmoos A. F. et al. Genomic analysis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Hum. Mol. Genet.*, 2014, pii: ddu418.
34. Kastenhuber E. R., Lalazar G., Tschaharganeh D. F. et al. DNAJB1-PRKACA fusion kinase drives tumorigenesis and interacts with β -catenin and the liver regenerative response, 2017, bioRxiv 192104, <http://dx.doi.org/10.1101/192104>.
35. Dinh T. A., Vitucci E. C., Wauthier E. et al. Comprehensive analysis of The Cancer Genome Atlas reveals a unique gene and non-coding RNA signature of fibrolamellar carcinoma, *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 44653.
36. Torbenson M., Kannangai R., Abraham S. et al. Concurrent evaluation of p53, beta-catenin, and alpha-fetoprotein expression in human hepatocellular carcinoma, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, Vol. 122 (3), pp. 377–382.
37. Sorenson E. C., Khanin R., Bamboat Z. M. et al. Genome and transcriptome profiling of fibrolamellar hepatocellular carcinoma demonstrates p53 and IGF2BP1 dysregulation, *PLoS One*, 2017, Vol. 12 (5), e0176562.
38. Malouf G. G., Job S., Paradis V. et al. Transcriptional profiling of pure fibrolamellar hepatocellular carcinoma reveals an endocrine signature, *Hepatology*, 2014, Vol. 59 (6), pp. 2228–2237.
39. Cornella H., Alsinet C., Sayols S. et al. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 2015, Vol. 148 (4), 806–818. e10.
40. Abou-Alfa G. K., Mayer R. J., Cosgrove D. et al. Randomized phase II study of everolimus (E), leuprolide + letrozole (LL), and E + LL (ELL) in patients (pts) with unresectable fibrolamellar carcinoma (FLC), *Journal of Clinical Oncology*, 2015, Vol. 33, 15, suppl, e15149-e15149.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-81-88

«Немая» АКТГ-секретирующая карцинома гипофиза с экстра- и интракраниальными метастазами (описание клинического случая и обзор литературы)

Л. И. Астафьева¹, П. Л. Калинин¹, Н. И. Михайлов¹, Ю. Ю. Трунин¹, Г. Л. Кобяков¹, Д. Р. Насхлеташвили², Л. В. Шишкина¹, О. Ф. Тропинская¹

¹ ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия

² ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Для корреспонденции: mikhailov_md@mail.ru

Резюме: В статье представлен клинический пример «немой» АКТГ-секретирующей карциномы гипофиза с множественными экстра- и интракраниальными метастазами. Пациенту было проведено комбинированное лечение, включающее трансфеноидальное удаление опухоли, 18 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) и 3 курса стереотаксического облучения (СРТ) первичного образования, терапия каберголином и аналогами соматостатина. Больной прожил 2 года и 9 месяцев после обнаружения опухоли. На фоне лучевой терапии отмечалось уменьшение размеров первичной опухоли, а химиотерапия приводила к уменьшению метаболической активности метастазов.

Ключевые слова: карцинома, гипофиз, метастаз

Введение

Опухоли аденогипофиза подразделяются на типичные аденомы, атипичские аденомы и карциномы гипофиза [1]. Аденомы гипофиза – это доброкачественные опухоли, которые составляют около 15% от всех внутричерепных опухолей [1]. Атипичские аденомы с индексом Ki-67 3% и более, чрезмерной иммунореактивностью p53 по классификации опухолей эндокринных органов всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2004 г. были определены как опухоли с неизвестной степенью злокачественности [1]. Карциномы гипофиза, диагноз которых подразумевает наличие краниоспинальных и/или системных метастазов, составляют только 0,1% от всех опухолей гипофиза [1, 2, 3, 4]. Мы представляем случай карциномы гипофиза с множественными костными и органами метастазами.

Описание случая

36-летний мужчина поступил в нейрохирургический стационар по месту жительства в августе 2013 г., через 3 месяца после появления головных болей с иррадиацией в область левой глазницы, ограничения движений левого глаза. При неврологическом осмотре выявлен парез левого отводящего нерва и небольшой левосторонний экзофтальм, снижение корнеального рефлекса слева. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена эндо-супра-латеро (S) селлярная опухоль (рис. 1). При лабораторном обследовании обращали на себя внимание умеренно повышенные значения пролактина (ПРЛ) (525,2 мМЕд/л при N 74 – 412) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) (60,80 пмоль/л при N 5 – 49)

при нормальных значениях кортизола в крови и в суточной моче. Уровни инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона были в норме. Опухоль расценена как «немая» АКТГ-секретирующая.

В сентябре 2013 г. по месту жительства выполнено эндоскопическое трансфеноидальное удаление опухоли.

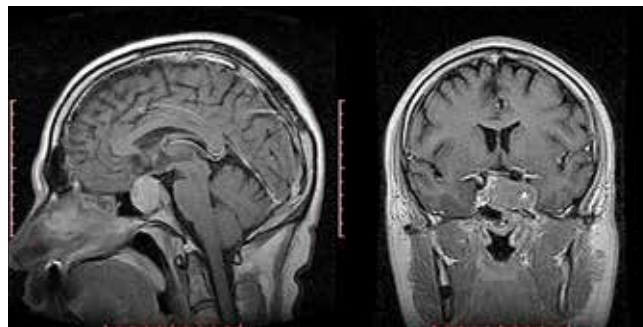


Рисунок 1. МРТ головного мозга с контрастированием от августа 2013 г.: выявляется эндо-супра-латеро (s) селлярная опухоль

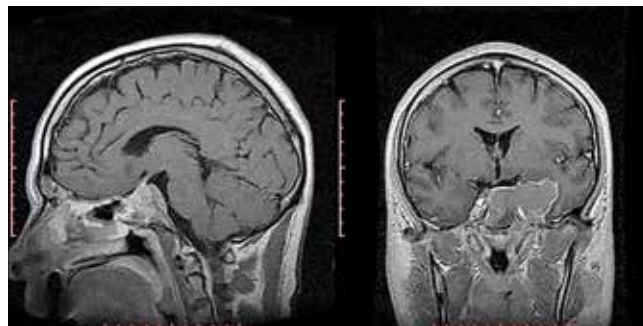


Рисунок 2. МРТ через месяц после оперативного вмешательства: продолженный рост опухоли гипофиза с выраженным латеро (s) селлярным распространением

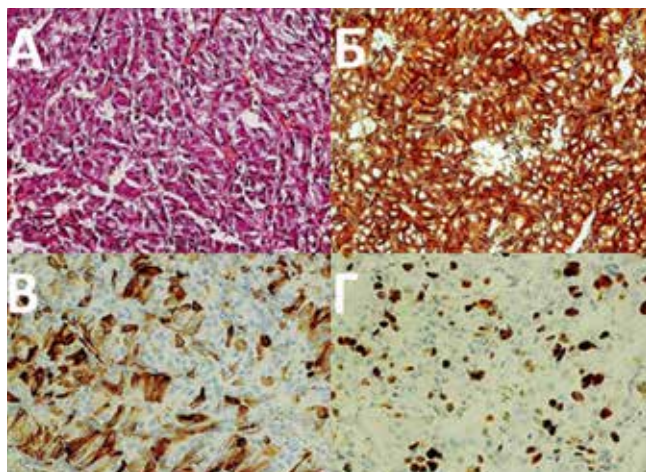


Рисунок 3. А: Гистологический препарат: опухоль гипофиза. Опухоль солидного строения с ориентацией к сосудам. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Б: Иммуногистохимический препарат: выраженная положительная экспрессия синаптофизина, $\times 400$. В: Четко выраженная экспрессия АКТГ в цитоплазме опухолевых клеток. Г: Высокий индекс мечения Ki-67

При гистологическом исследовании выявлена ткань, расцененная как аденома гипофиза папиллярно-тубулярного строения. Обращал на себя внимание повышенный митотический индекс. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной МРТ головного мозга, выполненной через месяц после операции, выявлен продолженный рост опухоли (рис. 2).

В клинической картине отмечалась отрицательная динамика в виде появления неполного синдрома верхней глазничной щели слева (негрубый парез III, VI нерва, недостаточность V нерва, экзофтальм).

В октябре 2013 г. пациент обратился в ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (ННПЦН), где был проведен пересмотр гистологического препарата и выполнено иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли. В присланном материале определялись фрагменты опухоли, состоявшей из крупных полиморфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, в части клеток – оптически пустая

цитоплазма. Клетки опухоли формировали солидные, периваскулярные и псевдожелезисто-папиллярные структуры (рис. 3А). Обнаружено большое количество митозов. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась четкая положительная экспрессия ЕМА, синаптофизина (Syn) (рис. 3Б), хромогранина А, АКТГ (рис. 3В). Отрицательная экспрессия – глиального фибриллярного кислого белка ГФКБ, белка S-100, тиреотропного гормона (ТТГ), ЛГ, ФСГ, соматотропного гормона (СТГ) и ПРЛ. Индекс мечения Ki-67 составил 10–15% (рис. 3Г). Таким образом, морфологическая картина опухоли соответствовала атипической АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза. Мутации K-ras и амплификации Her-2/Neu в опухоли не выявлено (FISH).

С ноября по декабрь 2013 г. в ННПЦН проведен первый курс СРТ на линейном ускорителе: 30 фракций по 1,8 Грей (Гр) до суммарной общей дозы (СОД) 54 Гр (рис. 4А, Б). При контрольной МРТ головного мозга, выполненной через 4 месяца, – положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли (рис. 4В), тем не менее отмечалось усиление общемозговой симптоматики.

В связи с появлением болей в шейном и грудном отделе позвоночника в июне 2014 г. выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ^{18}F – фтордезоксиглюкозой всего тела. Накопление радиофармпрепарата выявлено в шейных позвонках, костях таза, правой лопатке, различных отрезках ребер билатерально, проксимальных метадиафизах плечевых и бедренных костей и крыло-небной ямке слева.

Для уточнения характера выявленных образований на ПЭТ/КТ выполнена трепан-биопсия очага в правой плечевой кости. Опухоль состояла из крупных полигональных клеток с эозинофильной цитоплазмой, была обильно васкуляризирована, с периваскулярными структурами и тенденцией к альвеолярному строению. Имелся участок инфильтративного роста в костную ткань (рис. 5). Митозы единичные. Клетки опухоли экспрессировали АКТГ, Syn. Индекс Ki-67: 5–6%. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип опухоли и ее метастазов были трактованы как карцинома гипофиза.

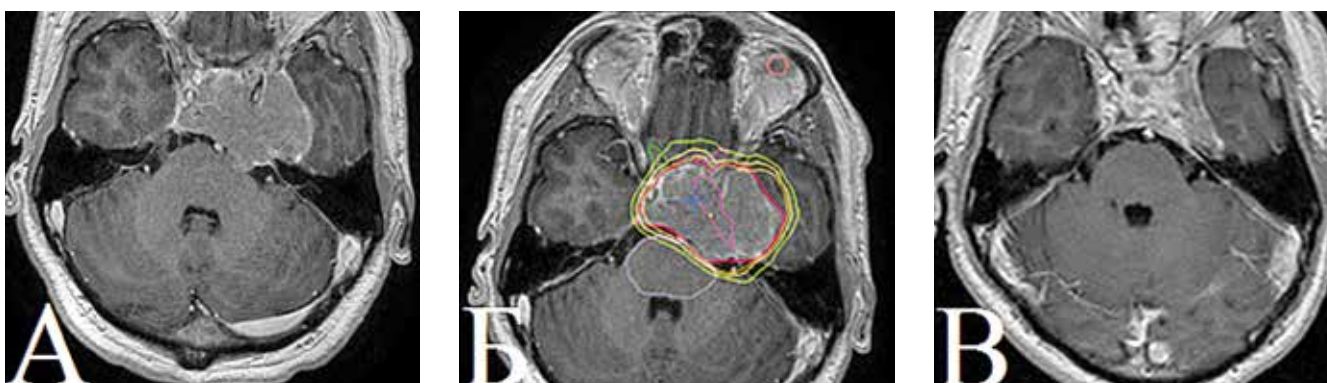


Рисунок 4. А: МРТ головного мозга от ноября 2013 г. перед проведением СРТ. Б: План облучения. В: МРТ через 4 месяца после радиотерапии

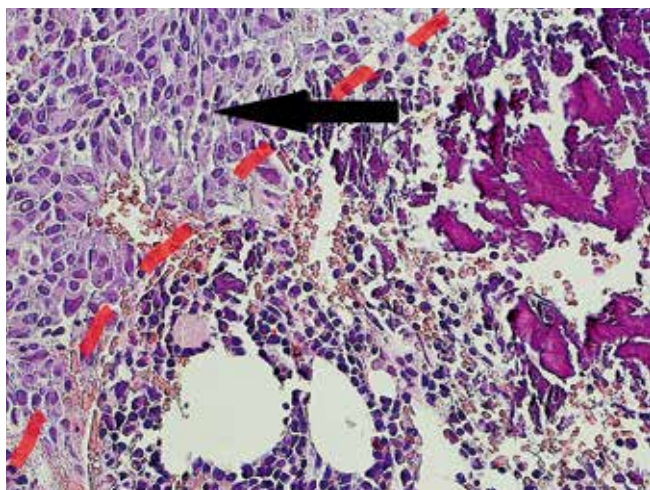


Рисунок 5: Метастаз карциномы гипофиза (часть рисунка, указанная стрелкой) с инфильтрацией и деструкцией костной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

По завершении ПХТ выполнена повторная ПЭТ/КТ в августе 2014 г., при которой отмечалась положительная динамика в виде снижения метаболической активности в очагах, выявленных на предыдущем исследовании. Однако были обнаружены новые очаги

в средней доле правого легкого, единичных внутригрудных лимфоузлах, нижней трети прямой кишки.

В связи с увеличением опухоли в хиазмально-селлярной области по данным МРТ головного мозга, в сентябре 2014 г. проведен курс СРТ в режиме гипофракционирования: к мишени проведено 7 фракций по 5 Гр методикой множественных пучков ($N=130$) до СОД 35 Гр (рис. 6А, Б, В).

В январе 2015 г. на ПЭТ/КТ выявлены новые очаги в левой подвисочной ямке, левой глазнице и левой лобной области. В свою очередь, отмечалась стабилизация экстракраниальных очагов. Проведен курс радиохирургии на область интракраниального метастаза (рис. 7А, Б, В) (3 фракции $\times 8$ Гр до СОД 24 Гр). В этом же месяце выявлено повышение уровня АКТГ до 84,80 пг/мл (норма до 46 пг/мл). С учетом повышения АКТГ в крови и экспрессии АКТГ в клетках опухоли назначен каберголин в дозировке 0,5 мг два раза в неделю, пролонгированные аналоги соматостатина 30 мг 1 раз в 28 дней.

В феврале 2015 г. по данным МРТ позвоночника выявляется распространение метастазов в тела позвонков на всех уровнях (рис. 8). За 2015 г. проведено 8 курсов ПХТ в режиме карбоплатин – по АUC=5 внутривенно в 1 день + доцетаксел – 75 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели + бисфосфонаты (золедроновая кислота)

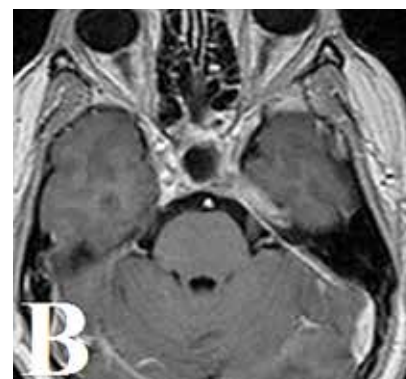
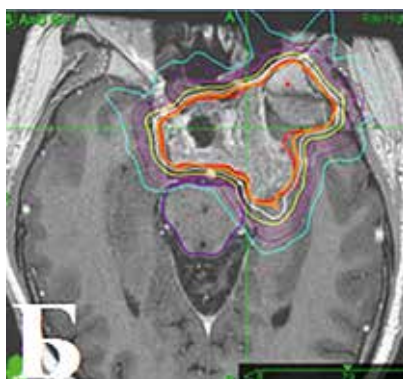


Рисунок 6. А: МРТ головного мозга от сентября 2014 г. перед проведением СРТ. Б: План облучения. В: МРТ-контроль через 3 месяца

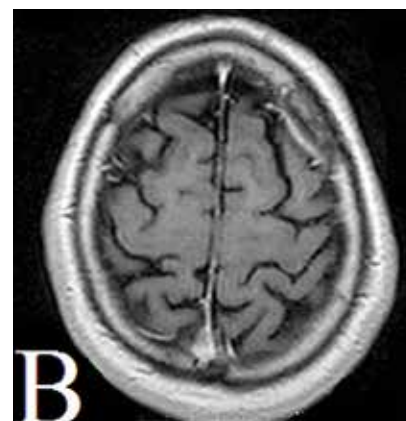
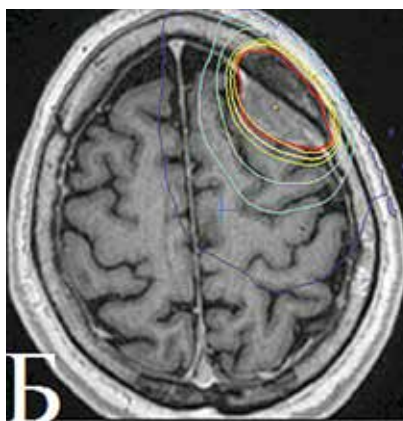
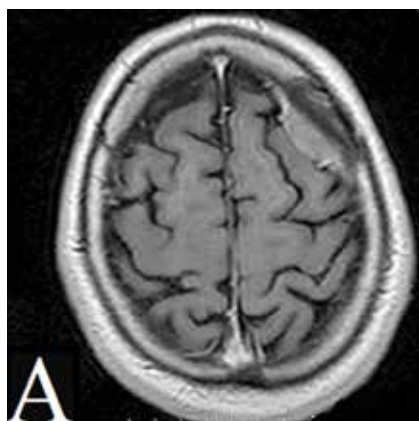


Рисунок 7. А: МРТ головного мозга от января 2015 г. перед проведением СРТ. Б: План облучения. В: МРТ-контроль через 2 месяца



Рисунок 8. Метастазы в телах позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника



Рисунок 9. Внешний вид больного: Птоз, экзофтальм, парез мимической мускулатуры слева (подписывалось согласие пациента)

и 3 курса ПХТ в режиме иринотекан – 65 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + Цисплатин – 80 мг/м² внутривенно в 1 день каждые 3 недели + бисфосфонаты (золедроновая кислота). По данным контрольных обследований отмечалась медленная прогрессия экстракраниальных и более агрессивный рост интракраниальных очагов. Увеличились показатели метаболической активности в метастазах и костных очагах. Постепенно нарастала офтальмоплегия слева, появились боли в спине.

С февраля по апрель 2016 г. были проведены 3 курса ПХТ по схеме темозоломид – 150 мг/м²/сутки внутрь 1–5 дни каждые 28 дней. Отмечено дальнейшее прогрес-

сирование болезни. В связи с нарастанием офтальмоплегии и появлением отека левой половины лица пациенту назначена терапия дексаметазоном в средней суточной дозе 8 мг. На этом фоне клинически появились симптомы гиперкортицизма в виде повышения веса, матронизма, перераспределения подкожно-жировой клетчатки.

Во время последнего осмотра в ННПЦН (апрель 2016 г.) у больного на фоне левостороннего лагофтальма отмечался синдром верхней глазничной щели слева (птоз верхнего века, экзофтальм в 2 мм, полная наружная офтальмоплегия), вследствие недостаточности 1-й ветви левого тройничного нерва возникло васкуляризированное бельмо роговицы в зоне открытой глазной щели (рис. 9). Признаком компрессионного воздействия на передний зрительный путь не выявлено. В гормональном анализе отмечались высокие значения АКТГ – 156,20 пг/мл (5,00–60,00) и повышение уровня кортизола до 1015,2 нмоль/л (101,200–537,700) на фоне отмены дексаметазона в течение 3-х недель.

Пациент умер в мае 2016 г. (через 2 года и 9 месяцев после выявления опухоли). Вскрытие не проводилось.

Обсуждение результатов

Карциномы гипофиза, как правило, демонстрируют высокую митотическую активность и агрессивное поведение. Большинство карцином (88%) являются гормонально-активными, среди них 42% секретируют АКТГ, 33% – ПРЛ, 6% – СТГ, 5% – ЛГ и ФСГ и 1% секретирует ТТГ [21, 26, 30].

Актуальным вопросом на сегодняшний день является своевременная диагностика карциномы гипофиза. Клинически провести различия между аденомой с инвазивным ростом и карциномой невозможно. Больные не имеют специфических жалоб. Данные МРТ и рентгеновской компьютерной томографии также не различаются при этих видах опухолей [5]. Считается, что для установления диагноза «карцинома аденогипофиза» необходимо наличие подтвержденных краниоспинальных и/или системных метастазов [6–9]. Предпринимались попытки определить особенности морфологического строения и молекулярные маркеры, чаще ассоциирующиеся с инвазивными аденомами или карциномами гипофиза, для прогнозирования поведения опухоли и дифференциальной диагностики до выявления метастазов. Они включали количественную оценку степени цитологической атипичности и митотической активности, изучение распространения маркеров, таких, как Ki-67, с использованием MIB-1 антител и молекул клеточного цикла p27 и галектин-3, экспрессию гена p53, мутации N-, K-, H-ras протоонкогенов [7, 10–14]. Например, отмечено повышение индекса MIB-1 антител у карциномы (12%) по сравнению с инвазивными аденомами (4,5%) и неинвазивными аденомами (1%) [15]. В отдельном исследовании

гиперэкспрессия онкобелка p53 выявлена в 100% злокачественных новообразований, но лишь в 15% инвазивных аденом и не отмечена в неинвазивных аденомах [16]. В другом исследовании не обнаружены мутации гена – супрессора опухоли p53 или N-, K-ras протоонкогенов, но идентифицированы точечные мутации в H-ras гене [17]. Несмотря на такие выводы, в настоящее время не выявлено однозначных гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, которые отличают инвазивные аденомы гипофиза от карцином [6, 14, 18]. В описанном нами случае индекс Ki-67 в первичной опухоли составил 10–15%, а в метастазе правой плечевой кости – 5–6%. В мировой литературе описывается как преобладание индекса Ki-67 в первичной опухоли [26, 27], так и в метастазах [1]. В нашем наблюдении мутаций гена Her-2/Neu и K-ras в опухолевых клетках выявлено не было.

Отличительной чертой карцином гипофиза можно считать ранний рецидив после аденомэктомии с выраженным экспансивным ростом опухоли [28], что и произошло в нашем случае.

Варианты лечения карциномы гипофиза включают хирургическое удаление, терапию агонистами дофамина (для ПРЛ-продуцирующих опухолей), аналогами соматостатина (для СТГ-продуцирующих опухолей), лучевую и химиотерапию. Все эти методы лечения являются паллиативными. В нашем наблюдении терапия каберголином и аналогами соматостатина оказалась неэффективной.

СРТ в суммарной дозе 45–55 Гр является адъювантной после хирургического лечения [19, 22]. В нашем наблюдении СРТ использовалась как самостоятельный метод лечения рецидива и метастазов аденокарциномы с удовлетворительным локальным контролем роста опухоли. Использованные режимы лучевой терапии (стандартное облучение по 1,8 Гр/фракция и гиподифракционирование (7 фракций по 5 Гр и 3 фракции по 8 Гр) показали свою эффективность: во всех случаях получен ответ опухоли

на проводимое лечение в виде уменьшения или полного регресса опухоли, достигнут длительный локальный контроль роста облученных очагов.

Большинство протоколов химиотерапии использовались с неутешительными результатами [19, 22–24]. Препараты, применяемые в этих протоколах, включали темозоломид, кармустин, гидроксимочевину, 5-фторурацил, бромкриптин и каберголин (при ПРЛ-секретирующих опухолях) [21, 24].

В общей сложности в нашем наблюдении пациенту были проведены 12 курсов ПХТ по схеме: доцетаксел + карбоплатин, 3 курса ПХТ в режиме иринотекан + цисплатин и 3 курса химиотерапии препаратом темозоломид. При контрольных ПЭТ-КТ отмечено уменьшение активности имеющихся метастазов. Тем не менее, несмотря на агрессивное лечение, постоянно появлялись новые очаги. В нашем наблюдении больной прожил 2 года и 9 месяцев после обнаружения опухоли, что примерно соответствует средней продолжительности жизни пациентов с карциномой гипофиза, которая, по данным литературы, составляет от 2 до 2,4 лет [19–21].

Заключение

Карциномы гипофиза – редко встречающиеся опухоли основания черепа. На настоящий момент не существует однозначных критериев ранней диагностики карцином. Для решения этого вопроса необходимо дальнейшее изучение маркеров озлокачествления аденом гипофиза.

В нашем наблюдении на фоне лучевой терапии отмечалось уменьшение размеров первичной опухоли, а химиотерапия привела к уменьшению метаболической активности метастазов, что позволило сохранять жизнь пациенту в течение 2 лет и 9 месяцев после обнаружения опухоли.

Информация об авторах

Людмила И. Астафьева, д. м. н., ведущий научный сотрудник 8 нейрохирургического отделения ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: last@nsi.ru

Павел Л. Калинин, д. м. н., заведующий 8 нейрохирургическим отделением ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: pkalinin@nsi.ru

Никита И. Михайлов, аспирант 8 нейрохирургического отделения ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: nmichailov@nsi.ru

Юрий Ю. Трунин, к. м. н., старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: ytrunin@nsi.ru

Григорий Л. Кобяков, д. м. н., ведущий научный сотрудник 7 нейрохирургического отделения ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: gkobiakov@nsi.ru

Давид Р. Насхлеташвили, к. м. н., старший научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: nas-david@yandex.ru

Людмила В. Шишкина, к. м. н., ведущий научный сотрудник патоморфологического отделения ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: lshishkina@nsi.ru

Ольга Ф. Тропинская, к. м. н., врач нейроофтальмологической группы ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия, e-mail: otropinskaya@nsi.ru

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-81-88

For citation: Astafyeva L. I., Kalinin P. L., Mikhaylov N. I., Trunin Y. Y., Kobayakov G. L. et al. «Silent» ACTH-secreting carcinoma of hypophysis with extra- and intracranial metastases: case report and literature review. *Malignant Tumours* 2017; 3: 81–88. (In Russ.)

“Silent” ACTH-secreting carcinoma of hypophysis with extra- and intracranial metastases: case report and literature review

L. I. Astafyeva¹, P. L. Kalinin¹, N. I. Mikhaylov¹, Y. Y. Trunin¹, G. L. Kobayakov¹, D. R. Naskhletashvili^{1,2}, L. V. Shishkina¹, O. F. Tropinskaya¹

¹ FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

² FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

For correspondence: mikhailov_md@mail.ru

Abstract: The article presents a clinical case of “silent” ACTH-secreting pituitary carcinoma with multiple extra- and intracranial metastases. The patient received combined treatment including transsphenoidal removal of the tumor, 18 courses of palliative chemotherapy, 3 courses of stereotactic irradiation for primary tumor, therapy with cabergoline and somatostatin analogues. The patient lived 2 years and 9 months after the primary diagnosis of the tumor was made. There was a decrease in size of the primary tumor after radiotherapy, and chemotherapy resulted in a decrease in the metabolic activity of metastases which increased the life expectancy of the patient.

Keywords: carcinoma, pituitary, metastases

Information about the authors

Ljudmila I. Astafyeva, MD, PhD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: last@nsi.ru

Pavel L. Kalinin, MD, PhD, Head of the 8-th Department of Oncology, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: pkalinin@nsi.ru

Nikita. I. Mikhaylov, MD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: nmikhailov@nsi.ru

Yuriy. Y. Trunin, PhD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: ytrunin@nsi.ru

Grigoriy L. Kobayakov, MD, PhD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: gkobiakov@nsi.ru

David R. Naskhletashvili, PhD, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, Moscow, Russia, e-mail: nas-david@yandex.ru

Ljudmila V. Shishkina, PhD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: lshishkina@nsi.ru

Olga F. Tropinskaya, PhD, FSBI N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia, e-mail: otropinskaya@nsi.ru

Литература • References

1. Wei Z., Zhou C., Liu M., Yao Y., Sun J., Xiao J. et al. MicroRNA involvement in a metastatic non-functioning pituitary carcinoma Pituitary, 2015, Vol. 18 (5), pp. 710–721, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MicroRNA+involvement+in+a+metastatic+non-functioning+pituitary+carcinoma+Pituitary>.
2. Amar A. P., Hinton D. R., Krieger M. D., Weiss M. H. Invasive pituitary adenomas: significance of proliferation parameters, Pituitary, 1999, Vol. 2, pp. 117–122, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081161>.
3. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B. W., Stefaneanu L., Horvath E., Pernicone P. J. et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody, Neurosurgery, 1996, Vol. 38, pp. 99–106, discussion 106–107, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Proliferative+activity+and+invasiveness+among+pituitary+adenomas+and+carcinomas%3A+an+analysis+using+the+MIB-1+antibody>.
4. Кадашев Б. А., Астафьева Л. И., Шишкина Л. В., Ротин Д. Л. Современный взгляд на проблему карциномы гипофиза. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010. Выпуск №4. Т. 2. С. 53–57. [Kadashev B. A., Astafyeva L. I., Shishkina L. V., Rotin D. L. Sovremenniy vzglyad na problemu kartsinomy gipofiza, Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN, 2010, Issue 4, Vol. 2, pp. 53–57].
5. Zada G., Woodmansee W. W., Ramkissoon S., Amadio J., Nose V., Laws E. R. Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. J. Neurosurg., 2011, Vol. 114, pp. 336–344, Google Scholar CrossRef, Medline, ISI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Atypical+pituitary+adenomas%3A+incidence%2C+clinical+characteristics%2C+and+implications>.
6. Астафьева Л. И., Коршунов А. Г., Кадашев Б. А., Кутин М. А., Марова Е. И., Вакс В. В. Пролактинсекретирующая карцинома гипофиза. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2004. №1. С. 37–39. [Astafyeva L. I., Korshunov A. G., Kadashev B. A., Kutin M. A., Marova E. I., Vaks V. V. Prolaktinsekretiruyushchaya kartsinoma gipofiza, Voprosy neirokhirurgii im. N. N. Burdenko, 2004, No. 1, pp. 37–39].
7. Pernicone P. J., Scheithauer B. W., Sebo T. J. et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases, Cancer, 1997, Vol. 79, pp. 804–812, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024719>.
8. Petrossians P., De Herder W., Kwekkeboom D., Lamberigts G., Stevenaert A., Beckers A. Malignant Prolactinoma Discovered by D2 Receptor Imaging, J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 85, pp. 398–401.
9. Popadic A. et al. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature, 1999, Surg. Neurol., Vol. 51 (1), pp. 47–54, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beckers+Malignant+Prolactinoma+Discovered+by+D2+Receptor+Imaging>.
10. Beatriz M., Lopes S., Scheithauer B. W. et al. Pituitary carcinoma, Endocrine, 2005, Vol. 28, pp. 115–121, <https://link.springer.com/article/10.1385%2FENDO%3A28%3A1%3A115>.
11. Chacko G., Chacko A. G., Kovacs K. et al. The clinical significance of MIB-1 labeling index in pituitary adenomas, Pituitary, 2010, Vol. 13, pp. 337–344, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640601>.
12. Hussaini I. M., Trotter C., Zhao Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 is differentially expressed in nonfunctioning invasive and noninvasive pituitary adenomas and increases invasion in human pituitary adenoma cell line, Am. J. Pathol., 2007, Vol. 170, pp. 356–365, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matrix+metalloproteinase-9+is+differentially+expressed+in+nonfunctioning+invasive+and+noninvasive+pituitary+adenomas+and+increases+invasion+in+human+pituitary+adenoma+cell+line>.
13. Lau Q., Scheithauer B., Kovacs K. et al. MGMT immunoexpression in aggressive pituitary adenoma and carcinoma, Pituitary, 2010, Vol. 13, pp. 367–379, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740317>.
14. Hansen T. M., Batra S., Lim M., Gallia G. L., Burger P. C., Salvatori R., Wand G., Quinones-Hinojosa A., Kleinberg L., Redmond K. J. Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis, Neurosurg. Rev., 2014 Apr, Vol. 37 (2), pp. 279–285; discussion 285–6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Invasive+adenoma+and+pituitary+carcinoma%3A+a+SEER+database+analysis>.
15. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B. W. et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody, Neurosurgery, 1996, Vol. 38, pp. 99–107, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Proliferative+activity+and+invasiveness+among+pituitary+adenomas+and+carcinomas%3A+an+analysis+using+the+MIB-1+antibody>.
16. Thapar K., Scheithauer B. W., Kovacs K. et al. P53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions, Neurosurgery, 1996, Vol. 38, pp. 765–771, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=p53+expression+in+pituitary+adenomas+and+carcinomas%3A+correlation+with+invasiveness+and+tumor+growth+fractions>.
17. Pei L., Melmed S., Scheithauer B., Kovacs K., Prager D. H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastases, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, Vol. 78, pp. 842–846, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8157709>.
18. Kaltsas G. A., Grossman A. B. Malignant pituitary tumours, Pituitary, 1998, Vol. 1, pp. 69–81.

19. Pernicone P. J., Scheithauer B. W., Sebo T. J. et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases, *Cancer*, 1997, Vol. 79, pp. 804–812.
20. Sironi M., Cenacchi G., Cozzi L. et al. Progression on metastatic neuroendocrine carcinoma from a recurrent prolactinoma: a case report, *J. Clin. Pathol.*, 2002, Vol. 55, pp. 148–151, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Progression+on+metastatic+neuroendocrine+carcinoma+from+a+recurrent+prolactinoma%3A+a+case+report>.
21. Ragel B. T., Couldwell W. T. Pituitary carcinoma: a review of the literature, *Neurosurg. Focus*, 2004, Vol. 16 (4), e7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191336>.
22. McCutcheon I. E., Pieper D. R., Fuller G. N. et al. Pituitary carcinoma containing gonadotropins: treatment by radical excision and cytotoxic chemotherapy: case report, *Neurosurgery*, 2000, Vol. 46, pp. 1233–1240, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pituitary+carcinoma+containing+gonadotropins%3A+treatment+by+radical+excision+and+cytotoxic+chemotherapy%3A+case+report>.
23. Mixson A. J., Friedman T. C., Katz D. A. et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, Vol. 76, pp. 529–533.
24. Zafar M. S., Mellinger R. C., Chason J. L. Cushing's disease due to pituitary carcinoma, *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 1984, Vol. 32, pp. 61–66.
25. Yang Z., Zhang T., Gao H. Monitoring Editor: Eric Bush Genetic aspects of pituitary carcinoma: A systematic review *Medicine (Baltimore)*, 2016 Nov, Vol. 95 (47), e5268, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893664>.
26. Wang Y. Q., Fan T., Zhao X. G., Liang C., Qi X. L., Li J. Y. Pituitary carcinoma with intraspinal metastasis: report of two cases and review of the literature, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015 Aug, Vol. 8 (8), pp. 9712–9717, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pituitary+carcinoma+with+intraspinal+metastasis%3A+report+of+two+cases+and+review+of+the+literature>.
27. Borba C. G., Batista R. L., Musolino N. R., Machado V. C., Alcantara A. E., da Silva G. O., Sperling Cescato V. A., da Cunha Neto M. B. Progression of an Invasive ACTH Pituitary Macroadenoma with Cushing's Disease to Pituitary Carcinoma Case, *Rep. Oncol. Med.*, 2015, Vol. 2015, p. 810367, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Progression+of+an+Invasive+ACTH+Pituitary+Macroadenoma+with+Cushing%27s+Disease+to+Pituitary+Carcinoma>.
28. Улитин А. Ю., Мацко Д. Е., Казацкая Е. В., Размологова О. Ю. Карцинома гипофиза. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2011. Т. 3. № 4. С. 62–73. [Ulitin A. Yu., Matsko D. E., Kazatskaya E. V., Razmologova O. Yu. Kartsinoma gipofiza, *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 62–73].

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-89-92

Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета Экспертов

Б. Я. Алексеев^{1,2}, А. В. Алясова³, М. И. Волкова⁴, С. Л. Гуторов⁴, В. Б. Матвеев⁴, А. М. Попов⁵, И. Г. Русаков⁶, Г. Ю. Харкевич⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

² ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «НМИРЦ», Москва, Россия

³ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

⁴ ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Россия

⁶ ФБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Резюме: Представлены результаты заседания Экспертного Совета «Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака», состоявшегося 24 апреля 2017 года с целью обсуждения существующих подходов к терапии неоперабельного, местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака, российского опыта применения левватиниба в реальной клинической практике и получения экспертного мнения относительно перспективных направлений изучения левватиниба при раке почки.

Ключевые слова: диссеминированный почечно-клеточный рак, левватиниб

Экспертный Совет в области лечения почечно-клеточного рака, состоявшийся 24.04.2017 в Москве, был посвящен обсуждению современных подходов к выбору второй линии лекарственной терапии у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным раком почки. Основные вопросы, поставленные перед экспертами в рамках совещания: текущие подходы к терапии пациентов с неоперабельным распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в России; на какие факторы (клинические лабораторные или другие) опираются специалисты в выборе терапии второй линии ПКР; мнение экспертов о первом опыте применения препарата левватиниб в комбинации с эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР в повседневной клинической практике в Российской Федерации (РФ); мнение экспертов о дополнительных данных по клинической эффективности, безопасности или данных доклинических исследований комбинации левватиниба с эверолимусом при применении у пациентов с почечно-клеточным раком.

Результаты трех недавно завершенных рандомизированных исследований, доказавших преимущество ингибитора PD-1 ниволумаба [1], мультикиназного ингибитора кабозаниниба* [2] и комбинации мультикиназного ингибитора левватиниба с анти-mTOR агентом эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом [3], привели к существенным изменениям наиболее широко используемых зарубежных и отечественных клинических рекомендаций, включая рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4], Российского общества урологов (РОУ), Ассоциации онкологов России (АОР) и некоторых других [5].

* Не имеет регистрации в Российской Федерации

Рекомендации NCCN v. 2 2017 г. в качестве препаратов выбора для лечения рака почки, резистентного к антиангиогенной терапии, с наиболее высоким уровнем доказательности предлагают использовать ниволумаб и кабозантиниб* (категория доказательности 1, препараты предпочтения) или акситиниб, или левватиниб в сочетании с эверолимусом (категория доказательности 1). Эверолимус в качестве монорежима исключен из списка препаратов выбора [4].

В РФ для терапии второй линии ПКР, помимо эверолимуса и акситиниба, недавно зарегистрированы ниволумаб и комбинация левватиниба с эверолимусом [6–9]. Однако пересмотр рекомендаций по второй линии терапии рака почки пока не завершен, и новые препараты на сегодняшний день внесены только в рекомендации РОУ, Российского общества онкоурологов и АОР [5].

Согласно неопубликованным ранее данным, представленным на Совете, в широкой клинической практике в РФ вторую линию лечения получают 22,5% больных раком почки, резистентных к первой линии таргетной терапии, при этом в 45,5% случаев в качестве препарата второй линии используется эверолимус, в 24,2% – сорафениб, в 6% – акситиниб, 24,2% пациентов получают альтернативные антиангиогенные препараты, не фигурирующие в клинических рекомендациях для применения по данным показаниям. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) больных раком почки на фоне второй линии таргетной терапии ПКР составляет 5 месяцев, общая выживаемость (ОВ) – 34,1 месяца (медиана ОВ указана с учетом первой линии терапии).

В настоящее время не выделено никаких клинических и лабораторных критериев прогноза эффективности таргетных препаратов для второй и последующих

линий лечения ПКР. Экспертами отмечена возможность использования результатов завершенных клинических исследований с целью селекции кандидатов для разных видов терапии при развитии резистентности к антиангиогенным препаратам. Отмечено, что, по данным исследования 205, комбинация ленватиниба с эверолимусом чаще индуцирует объективные ответы на лечение (43% (отношение частоты (ОЧ) 7,2; 95% ДИ: 2,3–22,5; $p < 0,0001$)), обеспечивает наибольшую БПВ (14,6 месяца (ОР составило 0,40; 95% ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$) и ОВ (25,5 месяца (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,30–0,88; $p = 0,024$)) по сравнению с монотерапией эверолимусом [3]. Наряду с высокой эффективностью эксперты отметили важность мониторинга нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих терапию комбинацией ленватиниба с эверолимусом. Всего 71% пациентов столкнулись с НЯ 3-ей и более степени тяжести, 24% пациентов прекратили прием препарата в группе терапии комбинацией по причине НЯ. Наиболее распространенными НЯ 3-ей степени, развившимися во время лечения в группе комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом, были диарея ($n = 10$ (20%)), слабость или астения ($n = 7$ (14%)), а также артериальная гипертензия ($n = 7$ (14%)) [3]. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов четырех факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), трех факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, позволяя преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF препаратам [9]. Основываясь на данных этого исследования, можно предположить, что выигрыш от комбинированной таргетной терапии могут получить пациенты с ECOG PS 0–1, страдающие светлоклеточным раком почки, резистентным к 1 предшествующей линии антиангиогенной терапии, относящиеся к любой группе прогноза. Также, учитывая особенности механизма действия ленватиниба в сочетании с ингибитором m-TOR эверолимусом, высокую частоту объективных ответов (ЧОО) (43%) и медиану времени до фиксации объективного ответа (1,9 мес.) [3], по мнению экспертов, с наибольшей вероятностью пользу от применения комбинации ленватиниба с эверолимусом будут иметь пациенты, первично-рефрактерные к первой линии терапии антиангиогенными препаратами, с исходно большой опухолевой нагрузкой, с симптомным течением и/или быстрым прогрессированием заболевания, в отличие от иммунотерапии ингибиторами рецепторов PD-1, где ЧОО не превышает 25% (ОЧ 5,98, (95% ДИ, 3,68–9,72); $p < 0,001$) [1] и медиана до фиксации объективного ответа превышает 3,5 месяца, что может быть критичным для данных пациентов [1].

Особый интерес у специалистов вызывает получение дополнительных клинических данных в отношении эф-

фективности и безопасности комбинации у особых категорий пациентов (с несветлоклеточными опухолями, низким соматическим статусом, метастазами в печень, головной мозг), а также после двух и более линий предшествующей терапии. Первый российский опыт применения ленватиниба (18 мг/сут) в сочетании с эверолимусом (5 мг/сут) у одиннадцати тяжело предлеченных больных светлоклеточным ПКР подтвердил выраженное противоопухолевое действие комбинации, ее удовлетворительную переносимость, что сопровождалось улучшением соматического статуса пациентов. По состоянию на данный момент период наблюдения за этими больными составляет от 2 до 5 месяцев. Для большинства пациентов отмечена положительная динамика в виде клинического улучшения состояния (у 1 пациента разрешился плеврит без применения торакоцентеза, болевой синдром на фоне применения комбинации ушел у 2 пациентов с костными метастазами), а также в двух случаях достигнут частичный ответ в виде регресса суммы таргетных очагов опухоли более 30% от исходных размеров (RECIST v. 1.1). Наблюдение продолжается, неожиданных нежелательных реакций в процессе лечения выявлено не было.

Использование комбинации двух таргетных препаратов с различными механизмами действия позволяет преодолевать резистентность к предшествующей антиангиогенной терапии. Комбинация ленватиниба с эверолимусом, доказавшая свою эффективность в рамках международного рандомизированного исследования 205 [3], увеличивает период БПВ до 14,6 мес., ЧОО до 43% и медиану ОВ до 25,5 мес. Данный режим можно рассматривать в качестве эффективной опции для второй линии терапии при резистентности к анти-VEGF препаратам, позволяющей быстро добиться объективного эффекта. Адекватный мониторинг нежелательных явлений и своевременная их коррекция, особенно на ранних этапах лечения, поможет в достижении оптимальных результатов терапии. Необходимо дальнейшее накопление опыта использования комбинации в условиях реальной клинической практики.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Информация об авторах

Борис Я. Алексеев, д. м. н., проф., ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

Анна В. Алясова, д. м. н., профессор кафедры онкологии ФПКВ, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Мария И. Волкова, д. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей Л. Гуторов, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Всеволод Б. Матвеев, д. м. н., проф., президент Российского общества онкоурологов, Член-корр. РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр М. Попов, к. м. н., заведующий отделения урологии ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, член правления RUSSCO, Москва, Россия

Игорь Г. Русаков, д. м. н., проф., вице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Галина Ю. Харкевич, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Москва, Россия

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-89-92

For citation: Alexeev B.Y., Alyasova A.V., Volkova M.I., Gutorov S. L., Matveev V.B. et al. Resolution of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced renal cell carcinoma”. Malignant Tumours 2017; 3: 89–92. (In Russ.)

Resolution of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced Renal cell carcinoma”

B. Y. Alexeev^{1, 2}, A. V. Alyasova³, M. I. Volkova⁴, S. L. Gutorov⁴, V. B. Matveev⁴, A. M. Popov⁵, I. G. Rusakov⁶, G. Y. Kharkevich⁴

¹FSBI National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of FSBI National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

³FSBI Volga District Medical Centre under FMBA, Nizhny Novgorod, Russia

⁴FSBI N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

⁵FSBI Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶Moscow City Oncology Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract: The article presents the results of the meeting of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced renal cell carcinoma”, held on Apr 24, 2017, with the aim to discuss current approaches to inoperable, locally advanced and advanced renal cell carcinoma. To discuss the Russian experience with lenvatinib in the routine clinical practice and get the experts’ opinion on the perspectives directions of lenvatinib study in renal cell carcinoma landscape.

Keywords: advanced Renal Cell Carcinoma, lenvatinib

Information about the authors

Boris Y. Alexeev, PhD, Professor., Scientific Secretary of the Russian Cancer Society, Deputy General Director for Research, FSBI National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Director for Research, FSBI N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Anna V. Alyasova, PhD, Professor, Department of Oncology FPKV, FSBI Volga District Medical Centre under FMBA, Nizhny Novgorod, Russia

Mariya I. Volkova, PhD, Senior Researcher, Department of Oncology, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Sergey L. Gutorov, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vsevolod B. Matveev, PhD, Professor, President of the Russian Society of Oncurologists, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Head of the Department of Oncology, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Alexandr M. Popov, PhD, Head of the Department of Urology, FSBI Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, RUSSCO member, Moscow, Russia

Igor G. Rusakov, PhD, Professor, Vice-president of the Russian Society of Oncurologists, Deputy Chief Physician for Oncology Care, Moscow City Oncology Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Galina Y. Kharkevich, PhD, Leading Researcher, Department of Tumor Biotherapy, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center member of the working group for development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Литература • References

1. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2015 Nov 5; Vol. 373 (19), pp. 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25.
2. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2015 Nov 5, Vol. 373 (19), pp. 1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
3. Motzer R. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial, *Lancet Oncol.*, 2015, Vol. 16, pp.:1473–1482.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer version 2.2017 – October 31, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
5. Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых, утверждены Российским обществом урологов, подготовлены совместно со специалистами Российского общества онкоурологов и Ассоциации онкологов России. Доступны на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text>. [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu raka parenkhimy pochki u vzroslykh, utverzhdeny Rossiyskim obshchestvom urologov, podgotovleny sovmestno so spetsialistami Rossiyskogo obshchestva onkourologov i Assotsiatsii onkologov Rossii. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text> (In Russ.)].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор® (эверолимус): РУ ЛП – 002288 от 28.10.2013. [Instructions for the medical use of the drug Afinitor® (everolimus): RU PL – 002288 dated 10.28.2013 (In Russ.)].
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Инлита® (акситиниб): РУ ЛП-003983 от 29.11.2016. [Instructions for the medical use of the preparation of Inlita® (axitinib): RU LP-003983 dated 11.29.2016 (In Russ.)].
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво® (ниволумаб): РУ ЛП – 004026 от 22.12.2016 [Instructions for the medical use of the drug Opdivo® (nivolumab): RU PL – 004026 dated 12.12.2016 (In Russ.)].
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима® (ленватиниб): РУ ЛП – 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016. [Instructions for the medical use of Lenvima® (lenvatinib): RU PL – 003398 dated 29.12.2015, as amended on 06.12.2016 (In Russ.)].



ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,
достигай большего

ОПДИВО – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

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

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания;

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

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12 (бесплатный номер по РФ). E-mail: medinfo.russia@bms.com

* Зарегистрированный в мире.

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

*** Полная информация представлена в Инструкции по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026 от 22.12.2016 г.).

† По сравнению со стандартной химиотерапией или звероломисом.

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026 от 22.12.2016 г.). 2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30. 6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.

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) предоставляются 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 списках 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 заверяется 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

«Злокачественные опухоли»

(наименование издания)

На газету журнал

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

Количество комплектов

--

На 20__ год по месяцам

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

Куда

(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____

П В место литер

Линия отреза

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

На газету журнал

«Злокачественные опухоли»

(наименование издания)

стоимость

--

подписки руб. коп.

каталожная руб. коп.

переадресовки руб. коп.

Количество комплектов

--

На 20__ год по месяцам

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

Город												
почтовый индекс	село	область	Район	улица	код улицы	дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.			

НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП на пути к излечению

ПЕРЬЕТА® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом
в Неоадьювантном режиме для HER2-положительного
рака молочной железы II–III стадии¹

✓ **Перьета® включена в проекты перечней
ЖНВЛП и ОНЛС на 2018 год***

ПЕРЬЕТА® в комбинации
с трастузумабом и химиотерапией позволяет:

- добиться **значительного уменьшения
или исчезновения опухоли** у 9 из 10 пациенток²
- достичь **5-летней безрецидивной выживаемости**
у 8 из 10 пациенток⁴
- получить **наилучшие экономические результаты**
и снизить расходы на лечение метастатического РМЖ³



* <https://www.rosminstran.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/proekty-perechney-lekartvennykh-sredstv-po-rezultatam-zasedaniy-komissii-ministrstva-rossii>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перьета® РУ ЛП-002034; 2. Schneeweiss A. et al. Ann Oncol 2013; 24:2278–2284; 3. Б.И. Игнатова, Г.Р. Качаев. Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы // Медицинские технологии. Оценка и выбор: МП 1 (2016) г., с. 41–52; 4. Gianni L. et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl. abstr 505), oral presentation ASCO 2015; 5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Злокачественные опухоли 2018; 4 (специальный 2): 194; Клинические рекомендации РООМ по неоадьювантной и адьювантной терапии РМЖ, 2016; NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V1, 2016; AGO Guidelines Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and mBC, ver. 2015.1; Senkus E. et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl.5): v8–v30; Coates A.S. et al. Ann Oncol 2013; 26:1533–46

Показания к применению. Метастатический рак молочной железы в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоадьювантном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или отсутствием ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания. Неоадьювантная терапия рака молочной железы в комбинации с трастузумабом и химиотерапией при местно-распространенном, отечно-инfiltrативном или раннем раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе схемы лечения раннего рака молочной железы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); значительная фракция выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%; застойная сердечная недостаточность 3-й степени; неконтролируемая артериальная гипертензия; недавно перенесенный инфаркт миокарда; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной синусовой тахикардии, поддающейся лечению антиаритмическими с коррекцией дозы; дисфункция печени или значительного поражения печени; нарушение функции почек (эффективность и безопасность применения не изучались); **с осторожностью:** Сопутствие ФВЛЖ до уровня <50% на фоне проводящейся адьювантной терапии трастузумабом; предшествующее лечение антрациклином или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояние, которое способно нарушать функцию левого желудочка; при нарушении функции почек. **Побочное действие:** При применении в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами профиль безопасности препарата Перьета® остается неизменным, однако частота и типы побочных действий нежелательных реакций отличаются от терапии при монотерапии препаратом Перьета®. Поскольку препарат Перьета® использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить, причино-следственную зависимость между

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«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

ПЕРЬЕТА®
пертузумаб

