

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 8 #1 • 2018

- **ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**
- **РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ МИКРОРНК
В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
- **ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ ГОРОДА МОСКВЫ В 2016 ГОДУ**

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

Издаётся при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия
профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний "ОнкоПрогресс"



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
Е.И. Ревзин
О.К. Руснак
Е.В. Бушмелева
А.А. Хисамов

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

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

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Злокачественные опухоли

Том 8 № 1 /2018

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 НИИ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,
Москва, Россия

Е.Н. Имянов, 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 НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д.м.н., проф.,
ГБУЗ РКОД 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. Федяин, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва,
Россия

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

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

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

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

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

А.В. Снеговой, д.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

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

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

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

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

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

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

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

И.В. Колядина, д.м.н., проф.,
ГМАНПО на базе ФГБУ 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

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, д.м.н.

И.Б. Кононенко, к.м.н.

В.Б. Ларионова, д.м.н.

Иновационная малоинвазивная колопротология

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

О.О. Мануйлова, к.м.н.

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, к.м.н.

А.А. Хисамов

Malignant Tumours

www.malignanttumours.org

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

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

EDITORIAL BOARD

E.I. Revzin
O.K. Rusnak
E.V. Bushmeleva
A.A. Khisamov

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

E-mail: info@oncoprogress.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

© Onkoprogress Foundation

Please refer to the journal when quoting



Malignant Tumours

Tom 8 № 1 /2018

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

E.N. Ilyanitov, 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. Izrailev, 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, RhD, 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. Snegovoj, MD, PhD, DSc, 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. Snegovoj, MD, PhD, DSc **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

O.O. Manuilova, MD, PhD

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 5 РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ МИКРОРНК В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Д. А. Рябчиков, И. А. Дудина, И. К. Воротников, О. А. Талипов, К. С. Титов, Д. А. Денчик, Т. П. Казубская, А. М. Бурденный, В. И. Логинов

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 12 МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Р. В. Орлова, В. А. Кащенко, М. Д. Ханевич, А. В. Хазов, М. И. Глузман, А. Е. Зиньковская

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 18 ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ГОРОДА МОСКВЫ В 2016 ГОДУ
С. Н. Минаков, Ю. В. Левина

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 22 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛИРОВАННОГО Г-КСФ АУТОЛОГИЧЕСКОГО И АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Л. Ю. Грибцова, Т. З. Черняевская, К. Н. Мелкова, О. П. Колбаская, Н. А. Купрышина, И. К. Воротников, Т. А. Григорьева, В. Ю. Сельчук, Н. Н. Тупицын
- 31 ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ
А. А. Румянцев, И. А. Покатаев, А. С. Тюляндина, С. А. Тюляндин
- 38 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FOLFIRINOX ПРИ ПОГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И. А. Покатаев, И. С. Базин, А. С. Попова, Д. В. Подлужный, А. Г. Котельников, И. В. Сагайдак, Н. Е. Кудашкин, И. А. Файнштейн, Р. К. Валиев, А. В. Назаренко, С. Б. Алиева, М. Г. Абгарян, И. А. Гладилина, М. Ю. Федягин, О. В. Сехина, Д. А. Чекини, Х. Х. Эльснукаева, С. А. Тюляндин
- 48 ВЛИЯНИЕ ГЕПСИДИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАЗА ЖЕЛЕЗА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
Г. А. Дудина
- 55 ИКСАБЕПИЛОН В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А. А. Румянцев, В. Г. Иванов
- 61 ПЕРВИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПОСТАВЛЕННЫМИ НА УЧЕТ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2016 ГОДУ
В. В. Петкау, Л. А. Шабунина, В. Н. Бессонова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 66 МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА В ТЕЛО И ШЕЙКУ МАТКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
А. З. Протасова, И. В. Семенова, Г. А. Раскин, М. С. Мухина, Н. С. Кузьмина, Р. В. Орлова
- 71 ИММУНООПСРЕДОВАННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ НА ФОНЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО АНТИ-PD-1. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Д. И. Юдин, К. К. Лактионов, А. К. Аллахвердиев, К. А. Саранцева, Г. А. Ткаченко, И. З. Мусаев, В. В. Бредер, Е. В. Реутова, М. С. Ардзинба

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 THE ROLE OF MICRORNA GENES METHYLATION IN DIFFERENT MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER
D.A. Ryabchikov, I.A. Dudina, L.K. Vorotnikov, O.A. Talipov, K.S. Titov, D.A. Denchik, T.P. Kazubskaya, A.M. Burdennyy, V.I. Loginov

REVIEWS AND ANALYSIS

- 12 MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN TREATMENT OF RECURRENT GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
R.V. Orlova, V.A. Kashchenko, M.D. Khanovich, A.V. Khazov, M.I. Gluzman, A.E. Zinkovskaya

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 18 THE MAIN INDICATORS OF THE WORK OF THE MOSCOW ONCOLOGY SERVICE IN 2016
S.N. Minakov, Y.V. Levina

PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS

- 22 MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF G-CSF-STIMULATED AUTOLOGOUS AND ALLOGENEIC BONE MARROW, WHICH IS USED FOR TRANSPLANTATION IN CLINICAL ONCOLOGY
L.Yu. Grivtsova, T.Z. Cherniavskaya, K.N. Melkova, O.P. Kolbatskaya, N.A. Kupryshina, I.K. Vorotnikov, T.A. Grigorieva, V.Yu. Selchuk, N.N. Tupitsyn

- 31 SURGICAL QUALITY ISSUES IN OVARIAN CANCER PATIENTS
A.A. Rumyantsev, I.A. Pokataev, A.S. Tjulandina, S.A. Tjulandin

- 38 EFFICACY AND SAFETY OF FOLFIRINOX INDUCTION CHEMOTHERAPY IN BORDERLINE RESECTABLE AND UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER
I.A. Pokataev, I.S. Bazin, A.S. Popova, D.V. Podluzhny, A.G. Kotelnikov, I.V. Sagaydak, N.E. Kudashkin, I.A. Fainstein, R.K. Valiev, A.V. Nazarenko, S.B. Alieva, M.G. Abgaryan, I.A. Gladilina, M.Yu. Fedyanin, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, Kh.Kh.-M. Elsnukaeva, S.A. Tjulandin

- 48 HEPCIDIN-MEDIATED REGULATION OF IRON METABOLISM IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME
G.A. Dudina

- 55 IXABEPILONE IN MODERN THERAPY OF RESISTANT BREAST CANCER
A.A. Rumyantsev, V.G. Ivanov

- 61 PRIMARY MALIGNANT TUMORS OF LIVER: THE RESULTS OF OBSERVATION OF PATIENTS BEEN REGISTERED IN SVERDLOVSK REGION IN 2016
V.V. Petkau, L.A. Shabunina, E.N. Bessonova

CLINICAL CASE

- 66 METASTASIS OF GASTRIC ADENOCARCINOMA IN THE ENDOMETRIUM AND THE CERVIX. CLINICAL CASE
A.E. Protasova, I.V. Semenova, G.A. Raskin, M.S. Mukhina, N.S. Kuzmina, R.V. Orlova

- 71 IMMUNE-RELATED ENCEPHALOPATHY AT NIVOLUMAB EFFECTIVE TREATMENT OF LUNG ADENOCARCINOMA. A CASE REPORT
D.I. Yudin, K.K. Laktionov, A.K. Allahverdiev, K.A. Sarantseva, G.A. Tkachenko, I.E. Musayev, V.V. Breder, E.V. Reutova, M.S. Ardzinba

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-5-11

Роль метилирования генов микроРНК в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы

Д.А. Рябчиков¹, И.А. Дудина², И.К. Воротников¹, О.А. Талипов¹, К.С. Титов^{3,4}, Д.А. Денчик¹, Т.П. Казубская¹, А.М. Бурденный⁵, В.И. Логинов⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ Московский клинический научный центр им А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Резюме: Метилирование промоторных CpG-островков генов микроРНК (миРНК) при раке молочной железы (РМЖ) – эпигенетическая модификация, которая играет решающую роль в инициировании и прогрессировании заболевания. В данной статье представлено исследование, цель которого – изучить частоту метилирования пяти генов миРНК (миРНК-9-1, миРНК-9-3, миРНК-34b/c, миРНК-193a, миРНК-129-2) в эпителиальных опухолях молочной железы. Для выявления метилированных генов использовался метод полимеразной цепной реакции, специфичной к метилированному аллелю (МС-ПЦР). В исследовании приняли участие 62 пациентки. Оказалось, что частота метилирования генов всех пяти миРНК достоверно выше в опухолевой ткани, чем в прилежащей гистологически неизмененной ткани молочных желез. Авторы также провели корреляционный анализ и выявили связь частоты метилирования определенных генов миРНК с некоторыми клиническими и молекулярными характеристиками опухоли. Полученные данные об эпигенетических нарушениях при РМЖ дополняют «молекулярный портрет» опухоли и являются перспективными маркерами для диагностики и оценки прогноза, а также могут стать мишенью для успешной терапии.

Ключевые слова: микроРНК, рак молочной железы, метилирование, канцерогенез

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин в большинстве стран мира [1]. В 2016 г. в России у 68 205 женщин впервые был диагностирован РМЖ, из них 4 365 умерли в первый же год с момента постановки диагноза [2]. Поэтому во всем мире изучение основных механизмов канцерогенеза и прогрессирования РМЖ стало предметом масштабных разноправленных исследований. Но по-прежнему не существует единой модели развития РМЖ, а роль многих процессов еще однозначно не определена.

МикроРНК (миРНК) представляют собой небольшие (16–29 пар оснований), консервативные, некодирующие последовательности РНК, которые подавляют трансляцию мРНК и/или приводят к деградации молекулы мРНК путем связывания с их 3'-нетранслируемыми областями [3]. Было показано, что миРНК могут взаимодействовать приблизительно с 5300 белок-кодирующими генами, что составляет почти треть генома человека [4]. Причем миРНК не являются специфичными для какого-либо одного гена: каждая миРНК может участвовать в регуляции множества белок-кодирующих генов, и наоборот, структурный ген обычно представляет мишень для целого ряда миРНК [5]. Аберрантная экспрессия миРНК может придать молекулам как свойство онкогенов, так и опухолевых супрессоров путем их влияния на сигнальные пути клетки, которые

регулируют клеточную пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, иммунный ответ и эпителиально-мезенхимальный переход [5, 6]. Метилирование генов миРНК – эпигенетическая модификация, которая может сыграть решающую роль в инициировании и прогрессировании злокачественного новообразования [5, 7, 8]. В частности, метилирование промоторных CpG-островков генов миРНК вызывает эпигенетическую инактивацию генов, что изменяет свойства миРНК и может вызвать изменение фенотипа опухоли [5].

Цель исследования – изучение роли метилирования промоторных районов генов миРНК-9-1, миРНК-9-3, миРНК-34b/c, миРНК-193a, миРНК-129-2 в патогенезе эпителиальных опухолей молочной железы.

Материалы и методы

Материалом исследования являлись полученные интраоперационно парные образцы опухолевой и расположенной рядом гистологически неизмененной ткани молочных желез. В исследование вошли 62 пациентки с диагнозом РМЖ, хирургическое лечение которым было проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ.

Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (заведующий лабо-

раторией – д. б. н., проф. Брага Э.А.). Для оценки метилирования CpG-островков промоторных областей генов миРНК-129–2, миРНК-34b/c, миРНК-9–1, миРНК-9–3, миРНК-193а был использован метод метил-специфичной ПЦР (МС-ПЦР). Метод МС-ПЦР основан на бисульфитной конверсии ДНК, которая достигается взаимодействием молекул гидросульфита с цитозином с превращением последнего в урацил. В дальнейшем осуществляется амплификация исследуемого фрагмента ДНК с помощью ПЦР. При этом все остатки урацила и тимина амплифицируются как тимин, и только 5-метилцитозин воспроизводится как цитозин. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР взяты из работы [9]. Для каждого гена анализировали от трех до шести CpG-динуклеотидов. ПЦР проводили на амплификаторе T100 Thermal Cycler, Bio-Rad по программе: один цикл 95 °C, 5 мин; 35 циклов (95 °C, 10 с; Тотж, 20 с; 72 °C, 30 с); один цикл 72 °C, 3 мин. Ложноположительные результаты из-за неполной бисульфитной конверсии ДНК исключали на стадии подбора праймеров по отсутствию продукта МС-ПЦР на необработанной бисульфитом ДНК. Препарат метилированной ДНК человека (#SD1131, Thermo Scientific, USA) использовали как контроль для метилированного аллеля, а препарат ДНК человека (#G1471, Promega, USA) – как контроль для неметилированного аллеля. Продукты ПЦР от разных генов разделяли одновременно с использованием 2% агарозного геля.

Статистический анализ данных проводили с применением точного критерия Фишера. Уровень значимости принят равным 0,05. Конкордантность данных по метилированию оценивали с помощью непараметрической ранговой корреляции Спирмена или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Значимость корреляции по Спирмену (Rs) проверяли с помощью t -теста Стьюдента. Для статистической обработки результатов проведенного исследования все данные пациенток были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL v. 2010 г. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами STATISTICA, v. 10 и SPSS, v. 21.

Результаты

На 1-м этапе работы для оценки вовлеченности метилирования CpG-островков, перекрывающих промоторные участки генов миРНК, в патогенез РМЖ была изучена частота метилирования генов миРНК-9–1, миРНК-9–3, миРНК-34b/c, миРНК-129–2 и миРНК-193а в парных образцах РМЖ и гистологически неизмененной ткани молочной железы (рис. 1). Оказалось, что частота метилирования CpG-островков при РМЖ, по сравнению с парными образцами, выше в 2,9 раза для миРНК-9–1 ($p=0,0018$), в 3,7 раза – для миРНК-9–3 ($p=0,0006$),

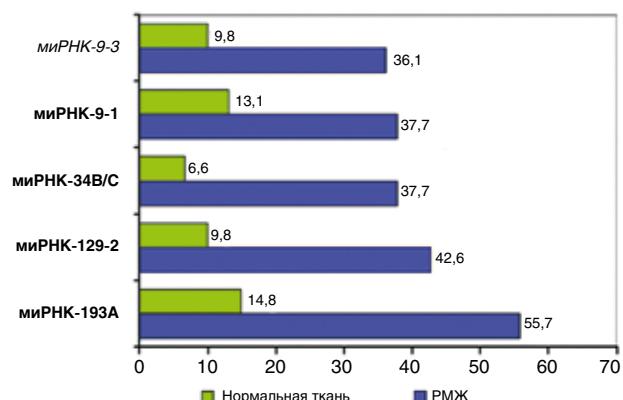


Рисунок 1. Профиль метилирования генов миРНК в парных образцах РМЖ и гистологически неизмененной ткани молочных желез

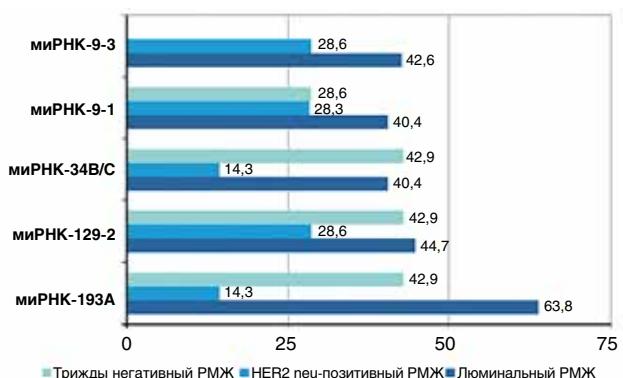


Рисунок 2. Профиль метилирования генов миРНК в образцах люминального РМЖ ($n=49$) по сравнению с HER2-позитивным ($n=6$) и трижды-негативным ($n=7$) подтипами РМЖ

в 3,8 раза – для миРНК-193а ($p=0,00001$), в 4,3 раза – для миРНК-129–2 ($p=0,00001$) и в 5,7 раз – для миРНК-34b/c ($p=0,00001$). Таким образом, во всех случаях этот показатель для образцов ткани с РМЖ был статистически значимо выше, чем в гистологически нормальной ткани.

На 2-м этапе работы нами проведен анализ частоты метилирования CpG-островков этих шести генов миРНК в образцах люминального и нелюминального РМЖ (рис. 2) и парных им гистологически нормальных тканей молочных желез. В результате нами показано, что частота метилирования исследованных генов при люминальном РМЖ значимо выше ($p<0,05$), чем в образцах гистологически нормальной ткани. Следует отметить, что частота метилирования всех изученных нами генов миРНК в образцах гистологически неизмененных тканей молочных желез у больных люминальным и нелюминальным РМЖ не превысила 12,3%.

Нами было выявлено статистически значимое увеличение частоты метилирования миРНК-193а и миРНК-9–3 при люминальном РМЖ. Метилирование CpG-островков гена миРНК-193а наблюдалось в 63,8% случаев люминального РМЖ против 14,3% случаев HER2-позитивного под-

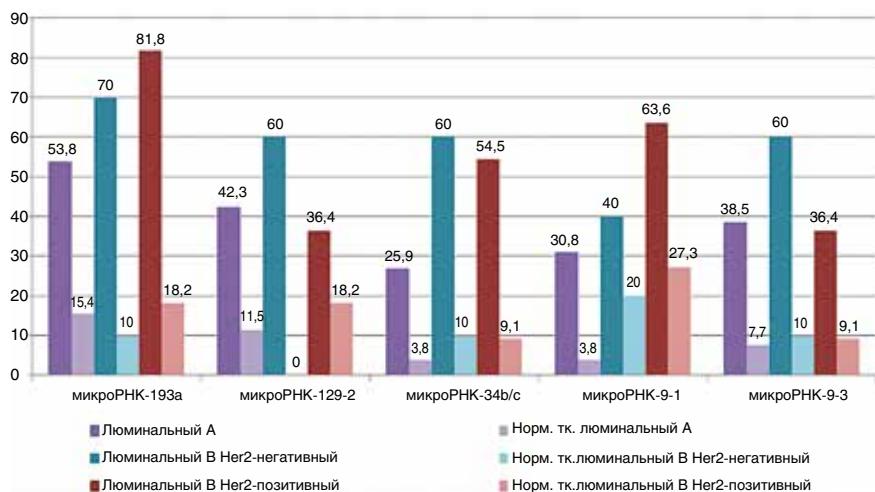


Рисунок 3. Профиль метилирования генов миРНК в образцах различных подтипов люминального РМЖ и парных им гистологически неизмененных тканей молочных желез (различия с гистологически нормальной тканью достоверны во всех подтипах, $p<0,05$)

Таблица 1. Величина статистически значимой взаимосвязи факторов и частоты метилирования генов в парных образцах люминального РМЖ и гистологически нормальной ткани молочных желез

Характеристика	миРНК-129-2	миРНК-193а	миРНК-34b/c
Возраст	0,356		
Размер опухоли		0,385	
Количество пораженных лимфоузлов	0,337		
Стадия		0,357	
Степень дифференцировки	0,307		
Экспрессия Ki-67		0,382	

типа ($p=0,019$). Исследование миРНК-9–3 продемонстрировало метилирование CpG-островков в 42,6% случаев при люминальном РМЖ против 0% при трижды-негативном подтипе ($p=0,03$). Проведенный нами корреляционный анализ показал статистически значимую взаимосвязь только между метилированием генов миРНК-9–3 и миРНК-34b/c при люминальном РМЖ ($R=0,431$; $p<0,05$).

Следующий этап работы был посвящен изучению особенностей профиля метилирования генов миРНК в зависимости от молекулярно-биологического подтипа люминального РМЖ (люминальный А, люминальный В HER2-позитивный и люминальный В HER2-негативный (рис. 3)).

Анализ частоты метилирования исследованных генов миРНК в зависимости от подтипа люминального РМЖ не выявил статистически значимых различий, однако в образцах всех подтипов преобладало метилирование гена миРНК-193а. Его частота колебалась от 53,8% в образцах люминального А до 81,8% в образцах люминального В HER2-позитивного подтипов. Также следует отметить, что частота метилирования исследуемых генов во всех люминальных подтипах РМЖ достоверно превысила показатели условно нормальных тканей (рис. 3). Выявлена тенденция ($0,1 < p < 0,05$) к более высокой частоте метилирования гена миРНК-9–1 в образцах гистологически

неизмененной ткани у пациенток с люминальным В HER2-позитивным РМЖ (27,3%) по сравнению с люминальным А подтипов (3,8%, $p<0,05$).

В заключении мы проанализировали связь профиля метилирования исследуемых генов миРНК с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками, а именно с возрастом, размером опухоли, поражением лимфоузлов, степенью злокачественности, стадией РМЖ, гистологическим типом опухоли, экспрессией HER2 и Ki-67 (табл. 1).

Была обнаружена прямая статистически значимая связь между метилированием гена миРНК-129–2 и возрастом пациенток. Так, у больных старше 50 лет частота метилирования гена миРНК-129–2 была достоверно выше, в 2,6 раза, чем у молодых пациенток, и достигла 58,6% ($p<0,05$). Других статистически значимых зависимостей от возраста не обнаружено. Также была показана прямая статистически значимая связь между: метилированием гена миРНК-34b/c и размером опухоли (20,1% против 54,1%, $p<0,05$), стадией РМЖ (23,2%

против 53,3%, $p<0,05$), экспрессией Ki-67 (63,2% против 25%, $p<0,05$); метилированием гена миРНК-193а и количеством пораженных лимфоузлов (45,0% против 77,8%, $p<0,05$), степенью дифференцировки при люминальном РМЖ (0,0% против 83,3%, $p<0,05$). Других статистически значимых связей обнаружено не было.

Обсуждение

Рассмотрим подробнее каждую миРНК и сопоставим наши данные с данными мировой литературы.

МикроРНК-193а при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при РМЖ, играет роль опухолевого супрессора [10]. Метилирование этого гена уменьшает уровень экспрессии кодируемой миРНК, что вызывает прогрессирование заболевания. Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают данные мировой литературы: мы обнаружили прямую статистически значимую связь между метилированием гена миРНК-193а и количеством пораженных лимфоузлов, степенью злокачественности опухоли при люминальном РМЖ. Мы продемонстрировали, что метилирование миРНК-193а имеет наиболее высокую распространенность (55,7%) в образцах ткани с РМЖ среди пяти изучаемых

мых миРНК, что в 3,8 раза превышает данный показатель в парных образцах гистологически нормальной ткани. Причем наблюдалось статистически значимое многократное превышение частоты метилирования миРНК-193а при люминальных подтипах РМЖ, которое колебалась от 53,8% в образцах люминального А до 81,8% в образцах люминального В HER2-позитивного подтипов. Изучив данные мировой литературы, мы не нашли аналогичной информации. Поэтому стоит подробно рассмотреть возможности применения этих свойств при диагностике и терапии люминального РМЖ.

МикроМНК-129-2 относится к семейству миРНК-129 и располагается на хромосоме 11p11.2 [11]. Члены семейства миРНК-129 обычно распознаются как опухолевые супрессоры и имеют сниженную экспрессию в различных злокачественных новообразованиях. Однако накопление данных свидетельствует о том, что миРНК-129 может играть двойную роль в канцерогенезе [12]. Роль миРНК в канцерогенезе в большинстве случаев рассматривается на примере гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, легких, почки, лишь некоторые работы посвящены изучению метилирования миРНК-129 при РМЖ. В 2016 г. было проведено исследование, которое продемонстрировало высокий уровень метилирования (45–48%) гена миРНК-129-2 в опухолевой ткани при РМЖ по сравнению с гистологически неизмененной тканью [13]. По нашим данным, метилирование миРНК-129-2 встречается в 42,6% случаев РМЖ, что в 4,3 раза выше, чем в гистологически нормальной ткани ($p=0,00001$). Статистически значимой взаимосвязи между метилированием исследуемой миРНК и молекулярно-биологическим подтипов РМЖ получено не было.

В исследовании 2016 г. Tang X. и его коллеги продемонстрировали, что сверхэкспрессия миРНК-129-2 заметно подавляет пролиферацию опухолевых клеток молочной железы и инициирует их апоптоз. Однако гиперметилирование промотора миРНК-129-2 приводит к подавлению экспрессии данной молекулы, что, в свою очередь, может стать причиной прогрессирования заболевания [3]. Мы не выявили достоверной связи между профилем метилирования гена миРНК и большинством клинико-морфологических характеристик, но нами была обнаружена прямая статистически значимая связь между метилированием гена миРНК-129-2 и возрастом пациенток. В мировой литературе подобной информации обнаружено не было.

МикроМНК-9 – высококонсервативная миРНК, в нормальных условиях отражающая тканеспецифическую модель экспрессии в головном мозге и регулирующая его нормальное физиологическое развитие [14]. У человека миРНК-9 транскрибируется из трех независимых геномных локусов хромосомы 1q22 (миРНК-9-1), 5q14.3 (миРНК-9-2) и 15q26.1 (миРНК-9-3) [15]. Существуют доказательства, указывающие на связь aberrантной экспрессии миРНК-9 с развитием и прогрессированием зла-

качественных новообразований, однако ее общая роль в канцерогенезе и влиянии на клинический исход заболевания малоизучена.

В исследовании, проведенном в 2017 г. под руководством Barbano R. на выборке из 111 человек, было выявлено статистически значимое увеличение частоты метилирования промотора гена миРНК-9-1 у пациенток с РМЖ по сравнению с нормальной тканью ($p=0,006$) [15]. Разница между метилированием промоторов миРНК-9-2 и миРНК-9-3 в опухолевой и нормальной тканях обнаружено не было. Отметим, что в другом исследовании, проведенном Lujambio A. и коллегами, метилирование миРНК-9-1 и миРНК-9-3, а также миРНК-2 и миРНК-34B/C являлось специфическим признаком РМЖ, так как оно наблюдалось только в опухолевой ткани [16]. В этом же исследовании *in vivo* и *in vitro* была продемонстрирована роль гиперметилирования миРНК-9 и миРНК-34B/C в образовании метастазов в лимфатических узлах, что и является первым шагом к распространению опухоли. По нашим данным, метилирование миРНК-9-1 и миРНК-9-3 не является опухолеспецифичным признаком, хотя в образцах ткани с РМЖ встречается чаще в 2,9 и 3,7 раз соответственно.

В исследовании под руководством Gwak J. M. было показано, что экспрессия миРНК-9 более выражена в HER2-позитивном и тройном негативном подтипах, чем при люминальном РМЖ [17]. В нашем исследовании, наоборот, при сравнении молекулярно-биологических подтипов РМЖ мы обнаружили статистически значимое многократное превышение частоты метилирования миРНК-9-3 при люминальном РМЖ. Gwak J. M. и соавторы также продемонстрировали, что уровень экспрессии миРНК-9 был значительно выше в опухолях с более низкой степенью дифференцировки, большим размером, избыточной экспрессией белка p53. Кроме того, было обнаружено, что высокий уровень экспрессии миРНК-9 является независимым неблагоприятным прогностическим фактором безрецидивной выживаемости пациентов.

МикроМНК-34b и микроМНК-34c совместно транскрибируются из одной единицы транскрипции на хромосоме 11q23, а их экспрессия в опухолевых клетках индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз, что указывает на их роль в качестве опухолевого супрессора [18]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что метилирование генов миРНК-34b/c связано с инвазией, прогрессированием и метастазированием опухоли, а также принимает участие в активации эпителиально-мезенхимального перехода [19, 20]. В исследовании Toyota M. и его коллег было показано, что восстановление эндогенной экспрессии миРНК-34 посредством деметилирования снижает регуляцию генов-мишеней. Авторы предполагают, что это указывает на возможности использования данного семейства миРНК для эпигенетической терапии рака [21]. Считается, что метилирование генов

миРНК-34В/С – один из самых частых вариантов эпигенетических изменений, встречающихся при злокачественных новообразованиях. Например, при колоректальном раке частота метилирования может достигать 90% [22].

Что касается РМЖ, то мы не получили таких высоких результатов: частота метилирования локуса миРНК-34b/c достигла 37,7% в опухолевой ткани, однако частота метилирования в гистологически нормальной ткани была в 5,7 раз ниже. Статистически значимых различий в метилировании миРНК-34 в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли обнаружено не было. Но в нашем исследовании была выявлена прямая статистически значимая связь между метилированием локуса миРНК-34b/c и многими клинико-морфологическими характеристиками, а именно с размером опухоли, стадией РМЖ и экспрессией Ki-67. Полученные результаты подтверждают данные об изменении функции миРНК-34 при метилировании с онкосупрессорной на прямо противоположную.

Заключение

Все исследуемые миРНК продемонстрировали повышенный уровень метилирования своих СрG-островков. Оказалось, что метилирование гена миРНК-193а может являться перспективным маркером для оценки прогноза и мишенью для терапии люминального А и В РМЖ, так

как наблюдается статистически значимое многократное превышение частоты метилирования миРНК-193а именно в этих молекулярно-биологических подтипах. Также мы выявили и проанализировали зависимость клинико-морфологических характеристик опухоли от метилирования миРНК-9-1, миРНК-9-3, миРНК-34b/c, миРНК-193а, миРНК-129-2. Многие результаты были получены впервые: мы не встретили примеров в мировой литературе.

Широкораспространенное при РМЖ гиперметилирование пяти генов миРНК, подтвержденное в этом исследовании, дополняет концепцию о том, что эпигенетическая нестабильность является важным и решающим событием канцерогенеза. Учитывая полученные результаты и данные мировой литературы, можно сказать, что гиперметилирование определенных генов миРНК – перспективная мишень для лечения РМЖ. Конечно, с более подробным изучением этой темы появляются все новые вопросы: как гиперметилирование взаимодействует с другими эпигенетическими изменениями? что происходит при мутации или делеции гена миРНК? Более точные функции и регуляторные механизмы еще предстоит выяснить, но, безусловно, изучение влияния метилирования СрG-островков генов миРНК обязательно для понимания законов канцерогенеза и прогрессирования заболевания.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда – Проект № 14-15-00654

Информация об авторах

Денис А. Рябчиков, к. м. н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: dr.denisr@mail.ru

Ирина А. Дудина, студентка 5 курса, факультет Международная школа «Медицина Будущего», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: miss.rose@yandex.ru

Игорь К. Воротников, д. м. н., профессор, зав. хирургическим отделением опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: i.vorotnicov@mail.ru

Орифжон А. Талипов, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: orifjon1986@mail.ru

Константин С. Титов, д. м. н., зав. онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ Московский клинический научный центр им А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: ks-titov@mail.ru

Данила А. Денчик, к. м. н., научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: dda.84@mail.ru

Татьяна П. Казубская, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: oncogen5@ronc.ru

Алексей М. Бурденный, к. б. н., с. н. с. лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: burdennyy@gmail.com

Виталий И. Логинов, к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: loginov7w@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-5-11

For citation: Ryabchikov D. A., Dudina I. A., Vorotnikov L. K., Talipov O. A., Titov K. S. et al. The role of microRNA genes methylation in different molecular-biological subtypes of breast cancer. *Malignant Tumours* 2018; 1: 5–11 (In Russ.)

The role of microRNA genes methylation in different molecular-biological subtypes of breast cancer

D. A. Ryabchikov¹, I. A. Dudina², I. K. Vorotnikov¹, O. A. Talipov¹, K. S. Titov^{3,4}, D. A. Denchik¹, T. P. Kazubskaya¹, A. M. Burdennyy⁵, V. I. Loginov⁵

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

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

³ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Abstract: The methylation of CpG islands in the promoter regions of miRNA genes is an epigenetic modification that plays a decisive role in the breast cancer (BC) initiation and progression. The aim of the study was to investigate the frequency of 5 miRNA genes methylation (miRNA-9-1, miRNA-9-3, miRNA-34b/c, miRNA-193A, miRNA-129-2) in mammary epithelial neoplasms. Methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) was used to detect methylated genes. 62 patients took part in this study. It was found that the frequency of all 5 miRNAs genes methylation is significantly higher in tumor tissue than in the adjacent histologically unchanged mammary tissue. The authors also performed a correlation analysis and founded a relationship between the methylation rate of certain miRNA genes with some clinical and molecular characteristics of the tumor. This information on epigenetic disorders of BC complements the “molecular portrait” of the tumor and can be used to diagnose and assess the prognosis.

Keywords: miRNA, breast cancer, methylation, oncogenesis

Information about the authors

Denis A. Ryabchikov, MD, PhD Med, Leading Researcher, Department of Breast Cancer Surgical Treatment, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: dr.densr@mail.ru

Irina A. Dudina, 5th year student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: miss.rose@yandex.ru

Igor K. Vorotnikov, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Breast Cancer Surgical Treatment, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Orifzhon A. Talipov, post-graduate student, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: orifjon1986@mail.ru

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

Danila A. Denchik, MD, PhD Med, Researcher, Department of Breast Cancer Surgical Treatment, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: dr.densr@mail.ru

Tatyana P. Kazubskaya, MD, DSc Med, Leading Research Assistant, Clinical Oncogenetics Laboratory of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: oncogen5@ronc.ru

Alexey M. Burdennyy, MD, PhD Biol, Senior Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: burdennyy@gmail.com

Vitaliy I. Loginov, MD, PhD Biol, Leading Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: loginov7w@gmail.com

Литература • References

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65 (2). P. 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва, 2017. С. 116. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Eds. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow, 2017. P. 116 (In Russ.)].
3. Tang X., Tang J., Liu X., Zeng L., Cheng C., Luo Y. et. al. Downregulation of miR-129-2 by promoter hypermethylation regulates breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Oncol. Rep.* 2016. Vol. 35 (5). P. 2963–2969. doi: 10.3892/or. 2016.4647.
4. Lewis B. P., Burge C. B., Bartel D. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenoses, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell.* 2005. Vol. 120 (1). P. 15–20. doi: 10.1016/j.cell. 2004.12.035.
5. Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез // Биохимия. 2015. Том 80. Вып. 2. С. 184–203 [Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., Braga E.A. Metilirovaniye genov mikroRNK i onkogenez. Biokhimiya. 2015. Vol. 80. Iss. 2. P. 184–203 (In Russ.)].
6. Zhang B., Pan X., Cobb G. P., Anderson T. A. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev. Bio.* 2007. Vol. 302 (1). P. 1–12. doi: 10.5772/54701.
7. Рябчиков Д.А., Казубская Т.П., Воротников И.К., Логинов В.И., Бурденый А.М., Чхиквадзе Н.В. и др. Метилирование ряда генов хромосомы 3 (3р) у больных раком молочной железы // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». 2017. С. 104а–104. [Ryabchikov D. A., Kazubskaya T. P., Vorotnikov I. K., Loginov V. I., Burdenyj A. M., Chkhikvadze N. V. et al. Metilirovaniye ryada genov khromosomy 3 (3r) u bol'nykh rakom molochnoj zhelezy. Sbornik nauchnykh rabot III Peterburgskogo mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma “Belye nochi 2017”. 2017. P. 104a–104 (In Russ.)].
8. Рябчиков Д.А., Челышева Д.С., Логинов В.И., Бурденый А.М., Пронина И.В., Брага Э.А. и др. Аберрантное метилирование ряда генов хромосомы 3 (3р), включающееся в патогенез рака молочной железы // Молекулярная диагностика. 2017. С. 195–196. [Ryabchikov D. A., Chelysheva D. S., Loginov V. I., Burdenyj A. M., Pronina I. V., Braga E. A. et al. Aberrantnoe metilirovaniye ryada genov khromosomy 3 (3r), vkluchayushchesya v patogenez raka molochnoj zhelezy. Molekulyarnaya diagnostika. 2017. P. 195–196 (In Russ.)].
9. Tahiri A., Leivonen S. K., Luders T., Steinfeld I., Aure M. R., Geisler J. et al. Deregulation of cancer-related miRNAs is a common event in both benign and malignant human breast tumors. *Carcinogenesis.* 2014. Vol. 35 (1). P. 76–85. doi: 10.1093/carcin/bgt333.
10. Chen X., Hu H., Guan X., Xiong G., Wang Y., Wang K. et al. CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2012. Vol. 130. P. 1607–1613. PMID: 21547903.
11. Gao Y., Feng B., Han S., Lu L., Chen Y., Chu X. et al. MicroRNA-129 in Human Cancers: from Tumorigenesis to Clinical Treatment. *Cell Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 39 (6). P. 2186–2202. doi: 10.1159/000447913.
12. Pronina I. V., Loginov V. I., Burdennyy A. M., Fridman M. V., Kazubskaya T. P., Dmitriev A. A., Braga E. A. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129–2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. *Gene.* 2016. Vol. 576. P. 483–491. doi: 10.1016/j.gene.2015.10.059.
13. Kapsimali M., Kloosterman W. P., de Brujin E., Rosa F., Plasterk R., Wilson S. MicroRNAs show a wide diversity of expression profiles in the developing and mature central nervous system. *Genome Biol.* 2007. Vol. 8 (8). P. R173. doi: 10.1186/gb-2007-8-8-r173.
14. Roese-Koerner B., Stappert L., Berger T., Braun N. C., Veltel M., Jungverdorben J. et al. Reciprocal Regulation between Bifunctional miR-9/9 (*) and its Transcriptional Modulator Notch in Human Neural Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Stem Cell Reports.* 2016. Vol. 7 (2). P. 207–219. doi: 10.1016/j.stemcr. 2016.06.008.
15. Barbano R., Pasculli B., Rendina M., Fontana A., Fusilli C., Copetti M. Stepwise analysis of MIR9 loci identifies miR-9-5p to be involved in Oestrogen regulated pathways in breast cancer patients. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 45283. doi: 10.1038/srep45283.
16. Lujambio A., Calin G. A., Villanueva A., Ropero S., Sanchez-Cespedes M., Blanco D. et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 13556–13561. doi: 10.1073/pnas. 0803055105. Epub 2008 Sep 3.
17. Gwak J. M., Kim H. J., Kim E. J., Chung Y. R., Yun S. et al. MicroRNA-9 is associated with epithelial-mesenchymal transition, breast cancer stem cell phenotype, and tumor progression in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. Vol. 147 (1). P. 39–49. doi: 10.1007/s10549-014-3069-5. Epub 2014 Aug 3. doi: 10.1007/s10549-014-3069-5. Epub 2014 Aug 3.
18. Suzuki H., Maruyama R., Yamamoto E., Kai M. DNA methylation and microRNA dysregulation in cancer. *Molecular Oncology* 2012. Vol. 6 (2). P. 567–578. doi: 10.1016/j.molonc. 2012.07.007.
19. Yu f., Jiao Y., Zhu Y., Wang Y., Zhu J. et al. MicroRNA 34c gene down-regulation via DNA methylation promotes self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in breast tumor-initiating cells. *Journal of Biological Chemistry.* 2012. Vol. 287 (1). P. 465–473. doi: 10.1074/jbc.M111.280768.
20. He Y., Cui Y., Wang W., Gu J., Guo S., Ma K. et al. Hypomethylation of the hsa-miR-191 locus causes high expression of hsa-mir-191 and promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Neoplasia.* 2011. Vol. 13. P. 841–853. doi: 10.1593/neo.111698.
21. Toyota M., Suzuki H., Sasaki Y., Maruyama R., Imai K., Shinomura Y., Tokino T. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 4123–4132. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0325.
22. Kalimutho M., Di Cecilia S., Del Vecchio Blanco G., Roviello F., Sileri F., Cretella M. et al. Epigenetically silenced miR-34b/c as a novel faecal-based screening marker for colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 104. P. 1770–1778. doi: 10.1038/bjc.2011.82.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-12-17

Мультидисциплинарный подход в лечении рецидивных гастроинтестинальных стромальных опухолей: обзор литературы и клиническое наблюдение

Р. В. Орлова^{1,2}, В. А. Кащенко^{1,3}, М. Д. Ханевич², А. В. Хазов², М. И. Глузман¹, А. Е. Зиньковская²¹ ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия² СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия³ ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России» Санкт-Петербург, Россия

Резюме: В настоящее время стандартом лечения как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ. В качестве первой линии терапии больным назначается иматиниб. Однако в связи с высоким мутационным потенциалом опухолевых клеток у подавляющего числа пациентов в течение времени развивается лекарственная резистентность, что приводит к необходимости назначать терапию второй (сунитиниб) и третьей (рекоррафениб) линий. Наряду с этим в последнее время актуализируется роль хирургического метода в лечении распространенных форм ГИСО. В данной статье приведен пример длительного наблюдения и лечения пациента с рецидивной ГИСО тонкой кишки. Продемонстрирована эффективность комплексного подхода в лечении этой сложной категории больных.

Ключевые слова: рецидивная гастроинтестинальная стромальная опухоль, таргетная терапия, иматиниб, сунитиниб, рекоррафениб, циторедуктивная хирургия

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются самыми распространенными среди мезенхимальных образований желудочно-кишечного тракта [1, 2]. На ранних стадиях ГИСО могут быть успешно излечены путем проведения радикальной операции, однако более чем в 40% случаев болезнь рецидивирует [3]. В связи с неэффективностью цитостатической терапии до внедрения в клиническую практику таргетных препаратов прогноз нерезекtableных и метастатических ГИСО был крайне неблагоприятный [1, 4]. Большинство ГИСО возникают вследствие драйверной мутации в протонкогенах, кодирующих тирозин-киназные рецепторы (KIT, PDGFRa), что приводит к неконтролируемому росту и размножению опухолевых клеток [2, 5, 6]. Благодаря раскрытию этого молекулярно-генетического патогенеза на смену стандартной химиотерапии пришли ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) [7]. Иматиниб значительно улучшил результаты лечения ГИСО и до сих пор остается первой линией терапии распространенных опухолей [4, 8–10]. Тем не менее около 10–15% опухолей обладают первичной резистентностью к иматинибу. Еще 80% опухолей приобретают вторичную устойчивость в течение 2–3 лет [2, 4, 6].

Вторичная резистентность связана с появлением селективных клонов клеток, в геноме которых произошли вторичные мутации в генах KIT и PDGFRa [4, 6]. В большинстве случаев за развитие вторичной устойчивости к ИТК ответственны развивающиеся мутации в гене KIT [11–14]. Кластер этих мутаций приходится на экзоны 13 и 14, кодирующие

домен, связывающий аденоинтрифосфат, или экзоны 17 и 18, кодирующие домен, обладающий тирозинкиназной активностью (так называемая «активационная петля») [11, 13]. Именно при этих мутациях формируется нечувствительность к иматинибу [15].

Второй линией терапии является сунитиниб, который, кроме KIT, дополнительно ингибирует PDGFRa и киназный рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGFR) [8, 16]. Сунитиниб показал свою эффективность в виде увеличения медианы времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости [16]. Однако и к сунитинибу в среднем через 6–12 месяцев развивается резистентность ГИСО [15]. До рекоррафениба вариантов терапии в качестве 3-й линии было крайне мало, и они демонстрировали скромную эффективность. Предпринимались попытки возврата к иматинибу после развития резистентности к сунитинибу. Такая тактика сопровождалась двукратным увеличением ВДП по сравнению с плацебо (1,8 месяцев против 0,9 месяцев) [17]. Общая выживаемость при этом статистически не отличалась.

Рекоррафениб – структурно отличающаяся, пероральная форма мультикиназного ингибитора с активностью против множества мишней, включая KIT, PDGFR, VEGFR 1, R2, R3, TIE2, RET, фактор роста фибробластов 1, RAF и p38 митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) [18, 19]. Изначально рекоррафениб применялся в качестве лечения метастатического колоректального рака [20]. На основании 3-й фазы рандомизированного клинического исследования GRID он был включен в качестве препарата выбора при лечении мультирезистентных ГИСО [21]. ВДП

при этом увеличивалось с 0,9 до 4,8 месяцев при сравнении с группой плацебо. Общая выживаемость равнялась 17,4 месяцам в обеих группах, и связано это с тем, что после прогрессирования в группе плацебо пациенты начинали прием регоррафениба. Частота контроля опухолевого процесса (сумма полных, частичных ответов и стабилизации процесса в течение 12 недель и более) была существенно выше в группе пациентов, принимающих регоррафениб (52,6% против 9,1%). Таким образом, регоррафениб, по сравнению с группой плацебо, уменьшает риск прогрессирования или смерти на 73%. Регоррафениб демонстрировал приемлемый уровень развития побочных реакций.

В последнее время возникает повышенный интерес к хирургическому методу в лечении метастатических и рецидивных форм, так как с помощью операции возможно удаление резистентных очагов с последующим продолжением таргетной терапии. Преимущества включения хирургического этапа на фоне максимального ответа опухоли на лечение, включая частичный ответ и стабилизацию, показаны в нескольких ретроспективных исследованиях [22, 23]. Кроме того, проспективное рандомизированное исследование в Китае показало, что 2-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, получивших таргетное лечение + операцию, составила 88,4%, тогда как у тех, кто получал только терапию ИТК, – 57,7% [24]. Тем не менее такой подход не включен в качестве стандарта. Опубликовано относительно небольшое количество исследований, посвященных определению роли хирургического метода в лечении распространенных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей, что обуславливает актуальность дополнительного изучения этой проблемы.

В настоящей статье мы приводим собственное длительное клиническое наблюдение пациента с рецидивной ГИСО, которому, наряду с применением всех трех линий таргетной терапии, были выполнены циторедуктивные операции вследствие развития резистентности опухоли.

Описание наблюдения

В начале августа 2010 г. пациент Д. 1966 г.р. экстренно госпитализирован в НИИ скорой помощи имени И.И. Джанидзе с клиникой острой кишечной непроходимости. Во время операции в верхнем этаже брюшной полости диагностированы две подвижные инкапсулированные опухоли 16×12×12 и 4,5×6×5 см, исходящие из брыжейки тонкой кишки в области связки Трейца. Выполнено их удаление без нарушения целостности капсул. При ревизии брюшной полости другой патологии, а также признаков генерализации процесса не выявлено. По данным послеоперационного гистологического исследования диагностирована злокачественная гемангиoperицитома. При иммуногистохимическом исследовании верифицирована

гастроинтестинальная стромальная опухоль с неопределенным риском прогрессирования, 3б группа по классификации AFIP [14]. В адьювантном режиме пациент получал иматиниб 400 мг в сутки. Наблюдался в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

В ноябре 2014 г. при очередном КТ исследования живота у пациента диагностирован рецидив опухоли в виде визуализации изоденсного узлового образования до 30,0×23,4 мм слева между почечной веной и тощей кишкой, а также увеличенного лимфатического узла до 18,6×11,4 мм рядом со слепой кишкой, с ровными и четкими контурами, гомогенно и умеренно накапливающего контрастный препарат. Учитывая хорошую переносимость и высокую эффективность лекарственной терапии, принято решение выполнить циторедуктивную операцию, в том числе для проведения анализа на чувствительность к препарату иматиниб. В связи с этим в декабре 2014 г. в ГКОД выполнено удаление рецидива опухоли эпителиоидно-веретеноклеточной структуры размером более 2 см, 61 митоз в 50 полях зрения x40, Ki67 около 15%, группа неблагоприятного прогноза. В послеоперационном периоде доза иматиниба была увеличена до 800 мг в сутки.

В апреле 2016 г. при КТ ОБП в зоне предыдущего оперативного вмешательства слева определяется патологическое многоузловое образование, плотно прилегающее к петлям тонкой кишки, с размерами наибольших узлов 65×44 и 86×83 мм. Парааортально на уровне образования визуализирован лимфатический узел 14×9 мм. На КТ живота от 10.05.2016 вдоль петель тонкой кишки слева определяется многоузловое кистозно-солидное образование, вероятнее всего, исходящее из стенки кишки, с приблизительными размерами в максимальных сечениях до 13,2×12,4×9,3 см, с достаточно четкими наружными контурами, содержащее в своей структуре кисты с белковым компонентом, соприкасающееся с телом поджелудочной железы, передней поверхностью надпочечника и левой почки (рис. 1). При внутривенном контрастировании опухоль смещает сосуды, без признаков инвазии в их стенку, брыжеечные и селезеночные сосуды заполняются контрастным препаратом достаточно равномерно, без сужения просвета. Образование неоднородно, мало интенсивно накапливает контрастный препарат, преимущественно вдоль перегородок между углами с последующей фиксацией в солидных участках. Также визуализирован одиничный увеличенный парааортальный лимфузел, расположенный ниже брыжеечных артерий, размером 14×9 мм. Остальные абдоминальные лимфузлы – пограничных размеров. При ВЭГДС и ВКС опухолевого поражения не выявлено.

Клинически отмечался астенический синдром легкой степени, умеренные боли в животе и пояснице, незначительная слабость. С мая 2016 г. решено сменить таргетную терапию на 2-ю линию – сунитиниб по 50 мг/сутки. Отмечались побочные явления в виде ладонно-подошвенного



Рисунок 1. Компьютерная томография. Гигантское солидное образование левой половины брюшной полости

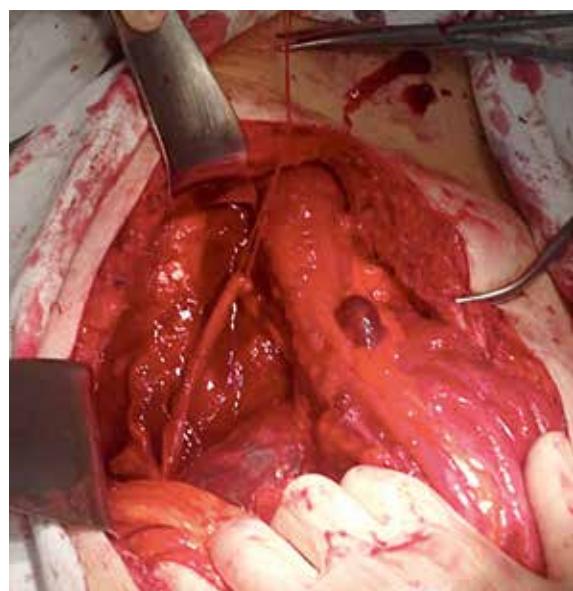


Рисунок 2. Интраоперационный вид основной опухоли в толще брыжейки нисходящего отдела ободочной кишки. Левый мочеточник взят на держалку

синдрома, появления сыпи на мошонке, возникновения гипертонических кризов. В июле 2016 г. по данным МРТ брюшной полости обнаружено некоторое увеличение опухоли в размерах до 17,5×13,6×16,4 см. В связи с прогрессированием заболевания на фоне 2-й линии таргетной терапии решено перейти на 3-ю линию – регоррафениб по 160 мг/сутки. Однако в дальнейшем, в связи с клинически значимой непереносимостью препарата в виде подъемов артериального давления до 180/110 мм рт. ст., доза была редуцирована до 120 мг/сутки. При контрольной МРТ брюшной полости от 06.09.2016 определяется незначительная положительная динамика в виде уменьшения вертикального и горизонтального размеров опухоли на 4–5 мм (стабилизация), кроме этого отмечается тенденция к трансформации солидного компонента в кистозный. Также необходимо отметить, что на фоне проводимого лечения симптомы практически полностью купировались, пациент оставался работоспособен, вел обычную жизнь, ни в чем себя не ограничивал. При выполнении лабораторных анализов у пациента отклонения от нормы не выявлено, анемического синдрома и воспалительных изменений нет. Учитывая стабилизацию опухолевого процесса, решено выполнить оперативное вмешательство для удаления рецидивного образования. В СПБГКОД 11.10.2016 выполнена лапаротомия, ревизия брюшной полости, циторедуктивное удаление забрюшинной опухоли с левосторонней нефроадреналэктомией и резекцией участка тонкой кишки (рис. 2), холецистостомия. Послеоперационный период осложнился явлениями панкреатита, формированием серомы забрюшинного пространства по левому боковому каналу. Выполнено дренирование от 17.10.2016. С 02.11.2016 возобновлен прием регоррафениба. Первые два курса из-за выражен-

ного астенического синдрома, сохраняющихся явлений панкреатита и на фоне гипертонической болезни пациент получал препарат по 80 мг/сутки в течение двух недель, затем две недели – перерыв. При проведении последующих трех курсов доза была увеличена до 80 мг/сутки в течение первой недели, 120 мг/сутки в течение второй недели, 160 мг/сутки в течение третьей недели и затем одна неделя – перерыв («турецкая схема» эскалации дозы).

Через полгода после оперативного вмешательства состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, активно жалоб предъявлено не было. По данным КТ брюшной полости обнаружено появление множественных канцероматозных узлов по брюшине диаметром до 2,5 см. Проведено генетическое тестирование мутаций в гене C-KIT (экзоны 9, 11, 13, 17) в образцах послеоперационных материалов 2010, 2014 (после прогрессирования на фоне продолжающейся терапии иматинибом) и 2016 (после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом и регоррафенибом) годов. В образцах послеоперационного материала 2010 г. обнаружена мутация в 11 экзоне гена C-KIT (pW557 – K558del6), ассоциированная с высокой скоростью прогрессирования опухоли и метастазированием [25]. В образце 2014 г. выявлена мутация pY823D в 17 экзоне гена C-KIT, ассоциированная с резистентностью к иматинибу и сунитинибу [26]. В образце 2016 г. выявлена крайне редкая мутация pN822K в 17 экзоне гена C-KIT, также ассоциированная с резистентностью к иматинибу и сунитинибу [27]. При этом в научной литературе имеются ограниченные сведения о возможной ассоциации мутации в 17 экзоне гена C-KIT с чувствительностью к регоррафенибу.

С июня 2017 г., несмотря на проводимую таргетную терапию регоррафенибом, у пациента по данным МРТ органов

малого таза определяются стелющиеся диффузно-узловые опухолевые массы вдоль всей поверхности париетальной брюшины толщиной от 0,6 до 3,0 см, лимфаденопатия наружной подвздошной группы справа до 2,4 см. По результатам КТ брюшной полости – появление очаговых образований печени вторичного характера. В связи с прогрессированием заболевания произведена смена таргетной терапии на сорafenib в дозе 800 мг/сутки. На МРТ брюшной полости от августа 2017 г. отмечено увеличение очаговых образований печени в 8 сегменте и появления новых очагов в 7 и 5 сегментах. Дополнительно отмечена отрицательная динамика в виде увеличения канцероматоза брюшины. Учитывая стремительный прогресс на фоне двух месяцев лечения, пациент переведен на пазопаниб в дозе 800 мг/сутки.

Обсуждение

Особенности наблюдения: а) проведено длительное наблюдение в течение 7 лет за развитием агрессивно протекающей ГИСО тонкой кишки у относительно молодого пациента; б) выполнено генетическое исследование опухолевых образцов после первичной операции и после двух последующих циторедуктивных вмешательств. Наглядно продемонстрирована характерная мутационная изменчивость и способность ГИСО приобретать и закреплять в своем геноме мутации, приводящие к развитию полной резистентности к проводимой ранее терапии; в) представлена высокая эффективность паллиативных хирургических

вмешательств, направленных на выполнение максимальной циторедукции, что позволяет не только контролировать симптомы заболевания, увеличить показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования, но также выполнить патоморфологическую оценку удаленного препарата для оценки патоморфоза опухоли; г) показана эффективность 3-й линии терапии регорafenibом, что отразилось в стабилизации процесса в течение одного года.

Заключение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли остаются до сих пор сложной и нерешенной проблемой современной онкологии. В случае наличия у пациента метастатической формы заболевания основой лечения является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы. При этом в опухолевых клетках происходят множественные генетические поломки, что реализуется в виде различной чувствительности пациентов к таргетным препаратам. Индивидуализация лечебной тактики посредством генетического тестирования является предпочтительным направлением терапии пациентов с ГИСО в будущем. Изучение мутантного статуса KIT и PDGFRA в ГИСО позволяет предсказать ответ на таргетную терапию, а также определить устойчивость опухоли к терапии. При выявлении метастатических форм ГИСО необходимо рассматривать возможность выполнения циторедуктивных операций как одного из этапов лечения.

Информация об авторах

Рашида В. Орлова, онколог, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Виктор А. Кащенко, хирург-онколог, д. м. н., профессор, главный хирург, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России»; ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: surg122@yandex.ru

Михаил Д. Ханевич, хирург-онколог, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по хирургии, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Антон В. Хазов, хирург-онколог, заведующий отделением, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Марк И. Глузман, хирург-онколог, аспирант кафедры факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: lok2008@list.ru

Анна Е. Зиньковская, хирург-онколог, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-12-17

For citation: Orlova R. V., Kashchenko V. A., Khanovich M. D., A. V. Khazov, M. I. Gluzman et al. Multidisciplinary approach in treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors: a case report and literature review. *Malignant Tumours* 2018; 1: 12–17 (In Russ.)

Multidisciplinary approach in treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors: a case report and literature review

R. V. Orlova^{1,2}, V. A. Kashchenko^{1,3}, M. D. Khanovich², A. V. Khazov², M. I. Gluzman¹, A. E. Zinkovskaya²

¹ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Oncology Clinic, St. Petersburg, Russia

³ L. G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg, Russia

Abstract: Currently, the standard treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors (GIST) is life-long targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. Imatinib is administered as a first-line therapy. Due to the high mutational potential of tumor cells the secondary drug resistance develops in an overwhelming number of patients, which leads to the necessity of switching to second (sunitinib) and third (regorafenib) line therapy. In addition, the role of the surgical method in the complex treatment of advanced GIST has recently been updated. This article gives an example of long-term follow-up and treatment of a patient with recurrent small bowel GIST. The effectiveness of the combined approach in the treatment of this complex category of patients has been demonstrated.

Keywords: recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST), targeted therapy, imatinib, sunitinib, regorafenib, cytoreductive surgery

Information about the authors

Rashida V. Orlova, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Victor A. Kashchenko, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Chief Surgeon, L. G. Sokolov Memorial Hospital №122; Saint Petersburg State University, e-mail: surg122@yandex.ru

Mikhail D. Khanovich, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Deputy Chief Surgery Doctor, Saint Petersburg City Oncology Clinic

Anton V. Khazov, oncologist, Head of department, Saint Petersburg City Oncology Clinic

Mark I. Gluzman, oncology surgeon, post-graduate student of the Department of Faculty Surgery, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, e-mail: lok2008@list.ru

Anna E. Zinkovskaya, oncology surgeon, Saint Petersburg City Oncology Clinic

Литература • References

1. Iorio N., Sawaya R. A., Friedenberg F. K. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39. No. 12. pp. 1376–1386.
2. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 42. No. 2. pp. 399–415.
3. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 9. pp. 351–358.
4. Vadakara J., von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 27. No. 5. pp. 905–920.
5. Hirota S., Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.* 2006. Vol. 56. No. 1. pp. 1–9.
6. Serrano C., George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014. Vol. 6. No. 3. p. 115–127.
7. Shirley M., Keating G. M. Regorafenib: A Review of Its Use in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours. *Drugs.* 2015. Vol. 75. No. 9. pp. 1009–1017.

8. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 3. pp. 321–326.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): soft tissue sarcoma. Version 1.2017. <http://www.nccn.org>.
10. Siddiqui M. A. A., Scott L. J. Imatinib: a review of its use in the management of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs*. 2007. Vol. 67. No. 5. pp. 805–820.
11. Heinrich M., Corless C., Blanke C. et al.: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. pp. 4764–4774.
12. Heinrich M. C., Maki R. G., Corless C. L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. pp. 5352–5359
13. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* 2008. Vol. 216. pp. 64–74
14. Wang W. L., Conley A., Reynoso D. et al. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011. Vol. 67. pp. 15–24.
15. Guo T., Hajdu M., Agaram N. P. et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. No. 22. pp. 6862–6870.
16. Deeks E. D., Keating G. M. Sunitinib. *Drugs*. 2006. Vol. 66. No. 17. pp. 2255–2266.
17. Kang Y.-K., Ryu M.-H., Yoo C. et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. pp. 1175–1182.
18. George S., Wang Q., Heinrich M. C. et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. No. 19. pp. 2401–2407.
19. US FDA. Stivarga (regorafenib): prescribing information. 2015. <http://www.fda.gov>.
20. European Medicines Agency. Stivarga: summary of product characteristics. 2015. <http://www.ema.europa.eu>.
21. Demetri G. D., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multi-centre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013. Vol. 381. No. 9863. pp. 295–302.
22. Park S. J., Ryu M. H., Ryoo B. Y. et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: results of propensity score analyses. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. pp. 4211–4217.
23. Sym S. J., Ryu M. H., Lee J. L. et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 98. pp. 27–33.
24. Du C. Y., Zhou Y., Song C. et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50. pp. 1772–1778.
25. Wardelmann E., Losen I., Hans V. et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 106. No. 6. pp. 887–895.
26. Wang C. M., Fu H., Zhao G. F. et al. Secondary resistance to imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors through an acquired KIT exon 17 mutation. *Mol. Med. Rep.* 2009. Vol. 2. No. 3. p. 455–460.
27. Spitaleri G., Biffi R., Barberis M. et al. Inactivity of imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) harboring a KIT activation-loop domain mutation (exon 17 mutation pN822K). *OncoTargets Ther.* 2015. Vol. 8. pp. 1997–2003.

Основные показатели работы онкологической службы города Москвы в 2016 году

С. Н. Минаков, Ю. В. Левина

Департамент здравоохранения города Москвы

Резюме: В настоящее время в связи с эпидемиологическим и демографическим кризисами наблюдается рост заболеваемости населения онкологическими заболеваниями, что приводит к значительным социально-экономическим потерям.

Ведущая роль в раннем выявлении онкологических заболеваний отводится медицинским организациям, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, диагностические возможности которых позволяют своевременно проводить различного рода диагностические и скрининговые программы. Статистические данные о заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований являются основной базой для разработки мероприятий, направленных на снижение показателей заболеваемости и смертности населения от данной патологии. При этом важным направлением является работа со здоровым населением: проведение мероприятий по ранней профилактике онкологических заболеваний на основе диспансеризации.

Ключевые слова: население, заболеваемость, распространенность, онкологические заболевания, динамика

В 2016 г. в Москве зарегистрировано 44 333 случая злокачественных новообразований (далее – ЗНО) (показатель на 100 тыс. населения – 358,81 (грубый); стандартизованный – 194,89). Это на 0,33% больше по сравнению с 2015 г.: 44 189 случаев (показатель на 100 тыс. населения – 360,32; стандартизованный – 197,26). Мужчины составляют 42,2% (18 704 чел.), женщины – 57,8% (25 629 чел.). 22,9% заболевших – граждане трудоспособного возраста. Старше 70 лет – 40,2%.

В структуре заболеваемости первые пять мест занимают (показатель на 100 тыс. населения; в скобках – общее число случаев):

- ЗНО молочной железы – 53,2 (6 584);
- рак кожи (не включая меланому) – 38,4 (4 758);
- рак предстательной железы – 31,1 (3 854);
- рак ободочной кишки – 27,5 (3 407);
- рак трахеи, бронхов, легкого – 24,4 (3 023).

Лидирующие нозологии среди мужского населения (рис. 1):

- рак предстательной железы – 31,1 (3 854);
- рак трахеи, бронхов, легкого – 17,1 (2 116);
- рак кожи (не включая меланому) – 14,3 (1 766);
- рак ободочной кишки – 11,6 (1 442);
- рак желудка – 10,6 (1 311).

Лидирующие нозологии среди женского населения (рис. 2):

- рак молочной железы – 52,7 (6 529);
- рак кожи (без учета меланомы) – 24,2 (2 992);
- рак тела матки – 16,5 (2 043);
- рак ободочной кишки – 15,9 (1 965);
- рак желудка – 10,2 (1 269).

В 2016 г. в Москве выявлено активно 10 987 человек с диагнозом ЗНО, что составляет 28,3% от числа больных впервые в жизни установленным диагнозом. Из них 10 326



Рисунок 1. Структура заболеваемости ЗНО мужского населения г. Москвы (в %)



Рисунок 2. Структура заболеваемости ЗНО женского населения г. Москвы (в %)

имели I-II стадии заболевания. Это составляет 26,6% от числа больных с впервые установленным диагнозом и 94% от всех больных, выявленных активно. Визуальные локализации составляют 52,6% от числа больных со ЗНО визуальных локализаций I – II стадий из выявленных активно.

Указанные показатели превышают аналогичные по Российской Федерации и Центральному федеральному округу (табл. 1).

Таблица 1. Показатели активного выявления ЗНО в 2016 г.

Регион	% от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом	% пациентов с I-II ст. от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом	% пациентов с I-II ст. от числа больных, выявленных активно	% больных с ЗНО визуальных локализаций I-II ст. из выявленных активно
Москва	28,3	26,6	94	52,6
ЦФО	25,6	20,5	80,0	49,7
РФ	22,4	17,4	77,5	49,8

В 2016 г. в Москве выявлено 4706 первично-множественных злокачественных новообразований (далее – ПМ ЗНО) (13,8 на 100 тыс. населения), что составляет 10,6% от всех впервые в жизни выявленных ЗНО (ЦФО – 7,9%; РФ – 7,5%).

Из них 26,9% – ПМ ЗНО, выявленные у больных, взятых на учет в отчетном году с впервые в жизни установленным диагнозом. Из общего числа больных, состоящих на учете на конец года, имеют ПМ ЗНО 21433 пациента (7,4%) (ЦФО – 5,1%; РФ – 4,7%).

Рак *in situ* выявлен у 535 пациентов, что составляет 1,2 случая на 100 впервые выявленных ЗНО. Из них пациенты с раком *in situ* молочной железы – 144 случая (2,2 на 100 ЗНО молочной железы) и с раком *in situ* шейки матки – 208 случаев (21,4 на 100 ЗНО шейки матки).

В 2016 г. взято на учет 38 823 пациента, из них выявлены активно 28,3% (ЦФО – 25,6%; РФ – 22,4%).

На конец 2016 г. контингент больных с ЗНО, находящихся на диспансерном учете в онкологических учреждениях, составил 290 690 человек (2 370,3 на 100 тыс. населения). Из них 150 187 пациентов состоят на учете пять лет и более (51,7% от всех, состоящих на учете).

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности процесса на момент диагностики. В 2016 г. распределение злокачественных новообразований по стадиям было следующее:

- I стадия – 30,8%;
- II стадия – 27,5%;
- III стадия – 16,8%;
- IV стадия – 20,3%;
- стадия не установлена – 4,6%.

В 2016 г. выявлено 25 611 случаев ЗНО, лечение которых закончено в том же году. Это составляет 59,5% от всех впервые выявленных ЗНО (ЦФО – 56,3%; РФ – 53,7%). Морфологическая верификация патологического процесса составила 95,6% (ЦФО – 93,4%; РФ – 91,3%).

В подавляющем большинстве случаев проводилось хирургическое лечение (59%). Комбинированное или комплексное лечение осуществлялось в 32,3% случаев (рис. 3).

При этом 819 пациентов отказались от проведения лечения (в том числе 532 с I-II ст. заболевания) и 4 924 пациента имели противопоказания к лечению (из них с I-II ст. заболевания – 2 563, что составляет

52,1% от всех пациентов, имеющих противопоказания к лечению).

Летальность на первом году жизни составила 19,1%, что ниже аналогичного показателя в ЦФО и РФ (ЦФО – 21,7%; РФ – 23,2%).

В Москве в 2016 г. от ЗНО скончались 27 190 человек. Из них мужчин – 13 030 (47,9%), женщин – 14 160 (52,1%). «Грубый» показатель смертности в 2016 г. в Москве составил 220,07 на 100 тыс. населения (ЦФО – 215,77; РФ – 201,62). В данную категорию лиц входят и те пациенты, которые не имели постоянной прописки или временной регистрации в Москве, но по стечению обстоятельств умерли на территории города, имея в анамнезе ЗНО.

Специализированная онкологическая помощь больным со злокачественной патологией на территории г. Москвы в 2016 г. оказывалась в условиях восьми онкологических стационаров, двух онкологических диспансеров, пяти поликлинических отделений в составе многопрофильных стационаров, семнадцати онкологических отделений городских поликлиник, а также в четырех федеральных онкологических центрах. Коечный фонд в 2016 г. состоял из 1640 коек онкологического профиля (стационарные отделения), 127 коек дневных стационаров в амбулаторном звене.

Укомплектованность кадрами (врачи-онкологи) составляла 475 специалистов. Из них 309 – в амбулаторном звене и 166 – в стационарных отделениях.

Главной задачей системы здравоохранения города Москвы является организация доступной и качественной медицинской помощи населению, в том числе и больным с онкологическими заболеваниями. Одним из важней-

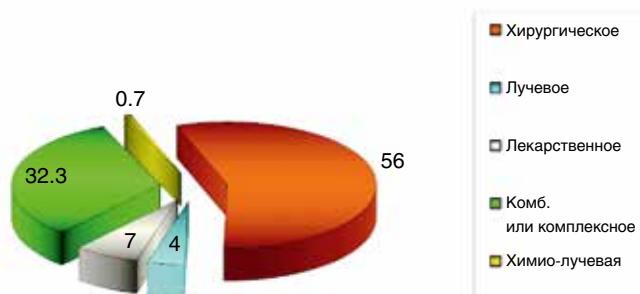


Рисунок 3. Удельный вес (в %) различных методов, применявшихся при радикальном лечении ЗНО, впервые зарегистрированных в Москве в 2016 г.

ших направлений деятельности является реализация мер государственной политики, направленных на снижение смертности населения от ЗНО, профилактику и своевременное выявление на ранних стадиях и лечение заболеваний, которые дают высокий процент смертности среди населения.

Основными задачами, стоящими перед онкологической службой г. Москвы, являются:

- раннее выявление предопухолевой и опухолевой патологии;
- внедрение современных скрининговых программ;
- оптимизация маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО;
- полноценное использование имеющихся диагностических ресурсов;
- повышение доступности химио- и лучевой терапии;
- повышение качества химиотерапевтического лечения;
- подготовка специалистов, оказывающих онкологическую помощь;
- совершенствование работы Московского городского канцер-регистра;
- создание системы канцер-аудита для контроля качества оказания медицинской помощи по профилю «онкология».

Для решения поставленных задач на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ» в ежемесячном режиме организована школа для врачей-терапевтов амбулаторного звена «Ранняя диагностика онкологических заболеваний». В 2016 г. обучено 488 терапевтов медицинских организаций г. Москвы по ранней диагностике онкологических заболеваний на этапе амбулаторного обследования пациента.

В настоящее время в г. Москве реализуются скрининговые программы по раку легкого и раку молочной железы. Разработаны и внедрены в практическую деятельность схемы маршрутизации онкологических пациентов, направленные на сокращение сроков обследования. В лечении используются современные химиотерапевтические препараты (таргетные и иммунные). Регулярно проводятся семинары для специалистов-онкологов г. Москвы по опросам ранней диагностики ЗНО. Организованы практические курсы для рентгенлаборантов и врачей-рентгенологов, посвященные особенностям скрининга рака молочной железы. Регулярно проводятся Дни бесплатной диагностики онкологических заболеваний с целью ранней диагностики ЗНО и предраковых заболеваний.

Информация об авторах

Сергей Н. Минаков, зав. организационно-методическим отделом по онкологии Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: sn.minakov@yandex.ru

Юлия Н. Левина, специалист организационно-методического отдела по онкологии Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: levina_yuv@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-18-21

For citation: Minakov S. N., Levina Y. V. The main indicators of the work of the Moscow Oncology Service in 2016. Malignant Tumours 2018; 1: 18–21 (In Russ.)

The main indicators of the work of the Moscow Oncology Service in 2016

S. N. Minakov, Y. V. Levina

Moscow Healthcare Department

Abstract: Currently, in connection with the epidemiological and demographic crises, there is an increase of the incidence of cancer in the population, which leads to significant social and economic losses.

The leading role in the early detection of cancer is assigned to medical organizations that provide primary health care, the diagnostic capabilities of which allow for the timely conduction of various diagnostic and screening programs. Statistical data on the incidence and prevalence of malignant neoplasms are the main basis for the development of measures aimed at reducing morbidity and

mortality from malignant neoplasms. At the same time, a critical area is working with a healthy population: carrying out measures for early prevention of oncological diseases on the basis of clinical examination.

Keywords: population, morbidity, prevalence, oncological diseases, dynamics

Information about the authors

Sergey N. Minakov, Head of the Organizational and Methodical Department for Oncology, Moscow Healthcare Department, e-mail: sn.minakov@yandex.ru

Yulia V. Levina, Specialist of the Organizational and Methodical Department for Oncology, Moscow Healthcare Department, e-mail: levina_yuv@mail.ru

Литература • References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Капрена, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Капрена, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей / ред. В.М. Мерабишвили, В.В. Старинский. СПб., 2005. 61 с. [Kontrol' kachestva onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu s ispol'zovaniem sovremennykh informatsionnykh sistem. Posobie dlya vrachey. V.M. Merabishvili, V.V. Starinskiy (eds.). St. Petersburg, 2005. 61 p. (In Russ.)].
4. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. Пособие для врачей / ред. В.В. Старинский, Г.В. Петрова, Н.В. Харченко, О.П. Гречова, В.М. Мерабишвили. М., 2005. 37 с. [Kharakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazateley, primenyaemykh v onkologii. Posobie dlya vrachey. V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, N.V. Kharchenko, O.P. Gretsova, V.M. Merabishvili (eds.). Moscow, 2005. 37 p. (In Russ.)].
5. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2006. 440 с. [Merabishvili V.M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nykh. St. Petersburg, 2006. 440 p. (In Russ.)].
6. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. St. Petersburg, 2015. (In Russ.).

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-22-29

Морфологические и иммунологические особенности стимулированного Г-КСФ аутологичного и аллогенного костного мозга, применяемого для трансплантации в клинической онкологии

Л.Ю. Грицкова¹, Т.З. Чернявская¹, К.Н. Мелкова¹, О.П. Колбаская¹, Н.А. Купрышина¹, И.К. Воротников¹, Т.А. Григорьева², В.Ю. Сельчук², Н.Н. Тупицын¹

¹ НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. При анализе 58 образцов стимулированного костного мозга (39 онкологических больных и 19 здоровых доноров), полученного для трансплантации онкологическим больным, и сопоставлении основных показателей с исторической нормой и 13 образцами костного мозга больных контрольной группы (мастопатия) выявлен ряд особенностей стимулированного костного мозга. Показано достоверное увеличение количества бластных клеток костного мозга у онкологических больных в сравнении с донорами и группой контроля ($p<0,037$). В образцах стимулированного костного мозга (онкологические больные и доноры) выявлен более высокий индекс созревания нейтрофилов ($p<0,001$) и снижение процента зрелых лимфоцитов ($p<0,008$) в сравнении с контрольной группой. Среди лимфоцитарных популяций под влиянием ГКСФ как у онкологических больных, так и у доноров отмечено нарастание суммарного числа зрелых CD3⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-киллеров ($p<0,0001$), а также снижение количества субпопуляций NK-клеток CD56⁺CD3⁻ и/или CD16⁺CD3⁻ ($p<0,006$) в сравнении с группой контроля.

Ключевые слова: костный мозг, стимуляция Г-КСФ, субпопуляции лимфоцитов, морфология, аутологичная и аллогенная трансплантации

Введение

Высокодозная химиотерапия с поддержкой кроветворения аутологичными кроветворными клетками, равно как и аллогенная трансплантация кроветворных клеток, является терапией выбора для многих онкогематологических больных [1, 2, 3].

В качестве терапии поддержки наиболее широко используются мобилизованные клетки периферической крови (ПК), поскольку они обеспечивают более быстрое восстановление функций кроветворения и иммунной системы [4]. Вместе с тем все чаще в клинической практике в качестве поддержки используется сочетанная трансплантация аутологичных мобилизованных клеток ПК и аутологичного костного мозга или только клетки аутологичного костного мозга после предварительной стимуляции цитокинами.

В случае аллогенной трансплантации предпочтение отдается костному мозгу — в первую очередь из-за более низкого (в 4–10 раз) содержания зрелых Т-клеток, опосредующих развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5–9]. Вместе с тем определенное соотношение субпопуляций лимфоцитов трансплантатуемой кроветворной ткани чрезвычайно важно, поскольку роль субпопуляций неоднозначна. Донорские Т-клетки, как указано выше, определяют развитие РТПХ, но важны для полноценного восстановления функций иммунной системы реципиента, и, что принципиально-

но, отдельные их субпопуляции опосредуют развитие реакции «трансплантат против опухоли» [10–12]. Данный эффект подтвержден в отношении CD8⁺ Т-клеток памяти [13].

Среди особенностей субпопуляционного состава стимулированного костного мозга описано преобладание минорной субпопуляции Т-регуляторных клеток с протекторными свойствами в отношении пост-трансплантационной РТПХ [14, 15], несмотря на то, что большая часть клеток данной субпопуляции, напротив, опосредует развитие РТПХ в случае аллогенной трансплантации мобилизованных ПК [16].

Таким образом, костный мозг с иммунологической точкой зрения является более привлекательным как для ауто-, так и в качестве алло-трансплантата у онкологических больных. Учитывая высокую клиническую востребованность клеток стимулированного костного мозга в качестве трансплантата и неоднозначную роль отдельных субпопуляций лимфоцитов при этом, актуальным является детальное изучение особенностей стимулированного костного мозга.

Цель

Целью данного исследования стал детальный анализ морфологических и иммунологических (субпопуляционный состав лимфоцитов) показателей стимулированного

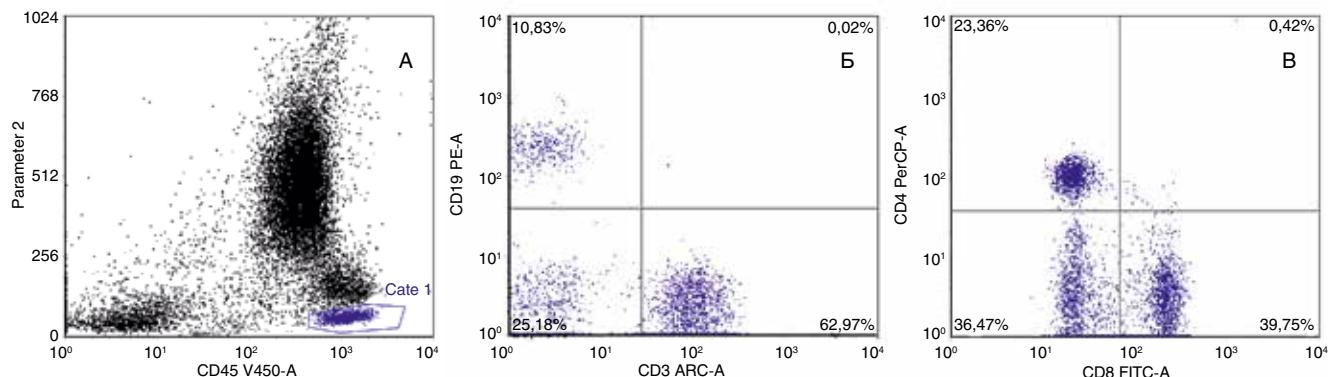


Рисунок 1. Пример оценки субпопуляций лимфоцитов стимулированного аутологичного костного мозга (6-цветная проточная цитометрия). Цитограмма А – гейт лимфоцитов CD45⁺ (выделены синим). Цитограммы Б, В демонстрируют субпопуляционный состав лимфоцитов: Б – процент В-клеток составил 10,83% от лимфоцитов (ось ординат, левый верхний квадрант), Т-лимфоцитов (CD3%) – 62,9% (ось абсцисс); В – пропорция Т-хеллеров CD4⁺ – 23,4% (ось ординат левый верхний квадрант), пропорция Т-киллеров CD8⁺ – 39,7% (ось абсцисс, правый нижний квадрант)

гранулоцитарным ростовым колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) костного мозга онкологических больных и доноров и сопоставление показателей образцов стимулированного костного мозга с нормой.

Материалы и методы

Проанализировано 39 образцов стимулированного костного мозга, полученных для аутологичной трансплантации у 39 онкогематологических больных взрослого возраста, и 19 образцов костного мозга, полученных на фоне стимуляции Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) у 19 здоровых взрослых доноров для трансплантации взрослым онкогематологическим больным.

В группе онкологических больных было 22 женщины и 17 мужчин. Средний возраст больных – 36 лет при медиане 33 года (от 18 до 57 лет). Большинство составили пациенты с лимфомой Ходжкина – 21 человек, 11 больных – с ОМЛ (острый миелоидный лейкоз), два – с неходжкинскими лимфомами высокой степени злокачественности и один – с острым лимфобластным лейкозом (В-линейный иммуноподвариант).

Группу доноров костного мозга составили 9 мужчин и 10 женщин, средний возраст 40 лет, медиана 37 лет (от 18 лет до 61 года).

Как аутологичный, так и аллогенный костный мозг получен на фоне предшествующей стимуляции кроветворения Г-КСФ. У доноров Г-КСФ применяли в течение трех суток до эксфузии костного мозга в дозе 10 мкг/кг в сутки. У онкологических больных стимуляция проводилась в стабильной фазе кроветворения, доза Г-КСФ и режим стимуляции были такими же, как у доноров.

В качестве группы сравнения проанализированы 13 образцов аспиратов костного мозга женщин, у которых диагноз рака молочной железы был исключен.

Образцы стимулированного и аутологичного, и аллогенного костного мозга получены в условиях операционной в начале процедуры эксфузии (первый вкол), объем образца не превышал 1 мл.

Каждый образец костного мозга охарактеризован морфологически и иммунологически, исследования проведены из одной пробы – мазки и клетки для иммунологического исследования приготовлены непосредственно в лаборатории.

Клеточность образцов подсчитывалась на гематологическом анализаторе Micros 60.

Субпопуляционный состав лимфоцитов и количество клеток-предшественников оценено иммунологически (многоцветная, 3–6-цветная проточная цитометрия) с использованием прямых коньюгатов моноклональных антител к антигену клеток-предшественников CD34, а также к основным антигенам Т-клеток, В-клеток и NK-клеток (клон и метки указаны в табл. 1). Подсчет субпопуляций лимфоцитов осуществлялся в пределах лимфоцитов – лимфоцитарном гейте (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика моноклональных антител

Антиген	Клон антител	Флуоресцентная метка
CD34	8G12	Фикоэрритрин (PE)
CD45	HI30	PE-Су5 (фикоэрритрин-цианин 5), ECD (фикоэрритрин-тексас ред), V-450
CD3	UCHT1 SK7	PE-Су5 (фикоэрритрин-цианин 5) APC (алофиоцианин)
CD4	SK3	FITC (флуоресцеин) PE-Су5 (фикоэрритрин-цианин 5)
CD8	SK1	PE (фикоэрритрин) FITC (флуоресцеин)
CD56	MY31	Фикоэрритрин (PE)
CD16	3G8 NKP15	Фикоэрритрин (PE) FITC (флуоресцеин)
CD19	SJ25C1	Фикоэрритрин (PE) FITC (флуоресцеин)

Уровни неспецифического связывания определялись на основании изотипических контролей – мышиных иммуноглобулинов с соответствующей флуоресцентной меткой.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты

В 41,0% образцов онкологических больных (16 из 39) и в 26,3% образцов доноров (5 из 19) костный мозг был гиперклеточным. Один из образцов костного мозга, полученный у 62-летнего донора, был гипоклеточным $21,0 \times 10^3$ в мкл. В остальных случаях костный мозг был нормоклеточным.

Характеристика морфологического состава образцов представлена в табл. 2.

Количество бластных клеток в образцах доноров составило $1,3 \pm 0,16\%$ (от 0,2 до 3,2%) и $2,6 \pm 0,48\%$ (от 0,2

до 15,8%) – в образцах больных. Более 0,6% бластных клеток выявлено в 79,4% образцов (31 из 39) костного мозга онкологических больных и в 84,2% (16 из 19) донорских образцов. У двух больных ОМЛ количество бластов превысило 10,0%.

В большинстве случаев и у больных (53,8%, 21 из 39), и в донорских образцах костного мозга (78,9%, 15 из 19) гранулоцитарный росток был расширен за счет промиелоцитов и миелоцитов. Индекс созревания нейтрофилов был выше верхней границы (0,9) в 23 из 39 образцов костного мозга онкологических больных (58,9%) и в 8 из 19 (42,1%) образцов доноров. В 15,0% образцов больных (6 из 39) и образцов доноров (3 из 19) индекс созревания нейтрофилов составил менее 0,5. Необходимо отметить, что мегакариоциты выявлены во всех образцах.

Количество лимфоцитов и красный росток в образцах костного мозга доноров были близки к нормальным показателям. В 69% образцов стимулированного костного мозга (27 из 39) онкологических больных количество лимфоцитов было меньше нижней границы нормы, сужение

Таблица 2. Морфологическая характеристика образцов костного мозга

Показатель		Аутологичный костный мозг (онкологические больные)	Аллогенный костный мозг (доноры)	P ¹	Контроль	P ² /P ³
Клеточность	среднее	194,3 \pm 19,0	158,3 \pm 19,7	0,1	клеточный	0,037/ 0,06
	медиана	180,0	139,0			
	разброс	40,0–466,0	21,0–315,0			
Бlastы (%)	среднее	2,67 \pm 0,46	1,39 \pm 0,17	0,012	0,95 \pm 0,15	0,7/ 0,2
	медиана	2,1	1,4		1,0	
	разброс	0,2–15,8	0,2–3,2		0,0–0,2	
Сумма клеток гранулоцитарного ряда (%)	среднее	67,7 \pm 2,4	71,2 \pm 2,1	0,2	66,3 \pm 3,29	0,7/ 0,2
	медиана	68,3	71,1		65,8	
	разброс	24,2–93,0	54,2–88,2		34,2–83,2	
Индекс созревания нейтрофилов	среднее	1,25 \pm 0,12	0,84 \pm 0,13	0,026	0,34 \pm 0,04	<0,0001/ 0,001
	медиана	1,15	0,75		0,4	
	разброс	0,1–3,0	0,1–2,3		0,1–0,5	
Моноциты (%)	среднее	2,7 \pm 0,29	2,6 \pm 0,32	0,8	3,3 \pm 0,47	0,3
	медиана	2,4	2,5		3,0	
	разброс	0,0–6,4	0,2–6,0		0,8–6,8	
Лимфоциты (%)	среднее	5,5 \pm 0,54	7,7 \pm 0,69	0,017	11,2 \pm 1,1	0,0001/ 0,008
	медиана	4,7	8,1		11,6	
	разброс	1,2–18,0	2,2–14,4		5,8–17,8	
Сумма клеток красного ряда	среднее	21,1 \pm 1,89	16,3 \pm 1,92	0,1	15,5 \pm 1,97	0,1/ 0,7
	медиана	21,2	15,0		16,0	
	разброс	1,6–49,0	3,2–34,2		0,6–26,1	
Лейко-эритроидное соотношение	среднее	7,34 \pm 1,86	6,8 \pm 1,69	0,8	4,82 \pm 0,83	0,4
	медиана	3,2	5,05		4,1	
	разброс	0,5–56,8	0,5–27,0		2,3–13,0	

P¹ – достоверность различий при сопоставлении показателей аутологичных и аллогенных образцов

P² – достоверность различий при сопоставлении показателей аутологичных образцов и контроля

P³ – достоверность различий при сопоставлении показателей аллогенных образцов и контроля

красного ростка (менее 14,0% клеток красного ряда суммарно) демонстрировали 25,6% (10 из 39) образцов.

Сопоставление морфологического состава костного мозга показало достоверно более высокий бластоз ($p=0,012$ и $p=0,037$) и более низкую пропорцию лимфоцитов ($p=0,017$ и $p<0,0001$) в образцах костного мозга больных в сравнении как с донорским костным мозгом, так и с контрольной группой. Достоверно выше у онкологических больных был индекс созревания нейтрофилов в сопоставлении с донорским стимулированным костным мозгом и группой контроля ($p=0,026$ и $p<0,0001$ соответственно).

Сопоставление показателей миелограмм стимулированного костного мозга больных ЛХ (20 образцов) и ОМЛ (15 образцов) показало достоверное преобладание среднего количества клеток гранулоцитарного ростка ($73,5\pm2,33\%$ против $60,0\pm4,5\%$, $p=0,008$) и более высокую клеточность ($255,4\pm28,0$ кл/мкл против $125,2\pm19,3$ кл/мкл, $p=0,001$) в образцах группы ЛХ. Группа образцов костного мозга больных ОМЛ в сравнении с ЛХ демонстрировала достоверно более высокое содержание лимфоцитов ($7,2\pm0,9\%$ против $4,4\pm0,58\%$, $p=0,012$) и клеток красного ряда ($25,7\pm3,65\%$ против $17,0\pm1,9\%$, $p=0,03$).

Среди лимфоцитов стимулированного костного мозга (в случае и онкологических больных, и доноров) преобладали зрелые Т-клетки ($CD3^+$), и большинство среди них составляли Т-киллеры $CD8^+$ (табл. 3).

Сопоставление иммунологических характеристик клеток костного мозга показало недостоверное преобладание количества $CD34^+$ клеток-предшественников в образцах онкологических больных в сравнении с донорскими. Наибольшее количество $CD34^+$ клеток – 10,9% – выявлено в случаях ОМЛ, при этом у онкологических больных число $CD34^+$ клеток было прямо пропорционально числу бластов ($p<0,0001$), в донорской группе данная корреляция отсутствовала.

Образцы стимулированного костного мозга онкологических больных характеризовались достоверным преобладанием относительного количества (%) $CD3$ лимфоцитов ($p=0,04$), Т-киллеров $CD8^+$ ($p<0,0001$) и, соответственно, более низким иммуно-регуляторным индексом ($p<0,0001$) в сравнении с донорскими.

В образцах стимулированного костного мозга онкологических больных выявлена обратная взаимосвязь иммуно-регуляторного индекса и индекса созревания нейтрофилов ($R= -0,363$, $p=0,027$), данная корреляция в образцах донорской группы была недостоверной.

При сравнении показателей образцов костного мозга больных группы ЛХ и ОМЛ в отношении субпопуляционного состава лимфоцитов установлено достоверное преобладание количества $CD3^+$ лимфоцитов ($82,9\pm3,3\%$ и $68,3\pm4,5\%$, $p=0,021$) и $CD4$ лейкоцитов ($2,14\pm0,2\%$ и $1,02\pm0,16\%$, $p=0,001$) в группе ОМЛ.

Образцы стимулированного костного мозга, полученные у больных ЛХ, характеризовались достоверно более высоким содержанием NK-клеток $CD56^+$ ($5,6\pm0,5\%$ и $3,5\pm0,5\%$, $p=0,05$) и более высокой пропорцией $CD19^+$ В-лимфоцитов ($26,4\pm5,9\%$ и $8,1\pm2,9\%$, $p=0,01$) в сравнении с группой ОМЛ.

Сопоставление иммунологических показателей образцов стимулированного костного мозга (как онкологических больных, так и доноров) с контрольной группой показало достоверно более высокую пропорцию Т-киллеров и самый низкий иммуно-регуляторный индекс в образцах онкологических больных в сравнении с группой контроля ($p=0,0001$). Среди лимфоцитов стимулированного костного мозга и онкологических больных, и доноров выявлена достоверно более высокая пропорция субпопуляций NK-клеток – как $CD16^+$, так и $CD56^+$ ($p<0,06$ и $p<0,004$ соответственно), в сопоставлении с контрольной группой.

Обсуждение

В исследовании сопоставлен морфологический состав стимулированного костного мозга онкологических больных и доноров, который был получен для трансплантации онкологическим больным, с показателями образцов контрольной группы (пациенты без онкологической патологии и без стимуляции гемопоэза).

Проанализированы особенности субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-клетки, хелперы, супрессоры. В-клетки $CD19^+$, NK-клетки $CD16$, $CD56$) стимулированного костного мозга в сопоставлении с контрольной группой без стимуляции.

С точки зрения морфологического состава, стимуляция Г-КСФ в первую очередь отражается на увеличении пропорции бластов в костном мозге как в сравнении с исторической нормой [17], так и в сопоставлении с собственной контрольной группой.

Под влиянием Г-КСФ отмечено омоложение гранулоцитарного ростка за счет промиелоцитов и миелоцитов, что находит отражение в изменении индекса созревания нейтрофилов. В то время как суммарное количество клеток гранулоцитарного ростка незначительно превышает историческую норму и не отличается от показателей собственной контрольной группы.

С иммунологической точки зрения влияние Г-КСФ проявляется в увеличении количества (% лимфоцитов) зрелых $CD3^+$ Т-клеток в сравнении с группой контроля. Увеличение суммарного количества Т-клеток важно с точки зрения вероятности развития РТПХ. Данный аспект может сыграть и положительную роль в отношении развития реакции «трансплантат против болезни» [5, 10–12, 14].

Важно, что среди лимфоцитов стимулированного костного мозга (в случае и онкологических больных, и доноров)

Таблица 3. Иммунологические характеристики образцов костного мозга

Показатель		Аутологичный костный мозг (39 образцов)	Аллогенный костный мозг (19 образцов)	Контроль	P ¹	P ² /P ³
Клетки-предшественники CD34 ⁺ (% от ЯСК костного мозга)	среднее	1,28±0,27	0,88±0,11	нд	0,1	нд
	медиана	0,92	0,73			
	разброс	0,18–10,92	0,32–2,45			
CD3 (% лимфоцитов)	среднее	74,3±2,9	65,1±2,3	57,3±3,7	0,047	0,08/ 0,7
	медиана	78,1	66,7			
	разброс	29,3–94,6	32,0–75,3			
CD3 (% миелокариоцитов)	среднее	3,97±0,38	5,17±0,51	нд	0,07	нд
	медиана	3,1	4,76			
	разброс	1,12–10,4	1,43–10,8			
CD4 (% лимфоцитов)	среднее	27,2±1,66	31,7±1,8	26,3±3,1	0,07	0,8/ 0,11
	медиана	25,7	33,3			
	разброс	8,9–46,6	11,0–43,9			
CD4 (% миелокариоцитов)	среднее	1,44±0,16	2,38±0,25	нд	0,003	нд
	медиана	1,12	2,18			
	разброс	0,48–4,8	0,87–4,9			
CD8 (% лимфоцитов)	среднее	46,4±1,9	32,4±1,6	30,8±2,1	<0,0001	<0,0001/ 0,5
	медиана	46,2	30,8			
	разброс	16,9–74,9	21,8–49,4			
CD8 (% миелокариоцитов)	среднее	2,49±0,23	2,57±0,25	нд	0,8	нд
	медиана	1,95	2,29			
	разброс	0,51–6,28	0,63–5,1			
иммuno-регуляторный индекс (CD4/CD8)	среднее	0,59±0,03	1,02±0,08	0,9±0,14	0,0001	0,004/ 0,48
	медиана	0,55	0,96			
	разброс	0,21–1,21	0,46–1,86			
CD16 ⁺ CD3 ⁻ (% лимфоцитов)	среднее	6,77±0,69	6,26±0,94	12,9±2,47	0,6	0,002/ 0,006
	медиана	6,35	5,6			
	разброс	0,2–16,5	0,9–15,7			
CD16 ⁺ CD3 ⁻ (% миелокариоцитов)	среднее	0,38±0,05	0,44±0,07	нд	0,55	нд
	медиана	0,34	0,4			
	разброс	0,01–1,29	0,08–1,35			
CD56 ⁺ CD3 ⁻ (% лимфоцитов)	среднее	4,74±0,51	6,7±1,0	14,1±2,4	0,09	<0,0001/ 0,004
	медиана	4,3	5,6			
	разброс	0,6–11,8	0,9–15,7			
CD56 ⁺ CD3 ⁻ (% миелокариоцитов)	среднее	0,26±0,03	0,48±0,08	нд	0,01	нд
	медиана	0,21	0,41			
	разброс	0,01–0,84	0,09–1,35			
CD19 (% лимфоцитов)	среднее	17,3±3,65	21,47±2,44	19,9±2,65	0,4	0,5/ 0,9
	медиана	6,9	17,2			
	разброс	0,1–71,0	12,4–49,0			
CD19 (% миелокариоцитов)	среднее	1,16±0,3	1,64±0,25	нд	0,2	нд
	медиана	0,32	1,48			
	разброс	0,01–7,0	0,38–4,5			

Р¹ – достоверность различий при сопоставлении показателей аутологичных и аллогенных образцовР² – достоверность различий при сопоставлении показателей аутологичных образцов и контроляР³ – достоверность различий при сопоставлении показателей аллогенных образцов и контроля

нд – не определялось

выявлено достоверно более высокое содержание CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов, поскольку данные клетки могут быть протекторами РТПХ [13].

Влияние Г-КСФ проявилось и в отношении субпопуляций NK-клеток (CD3-CD16⁺ CD3-CD56⁺ лимфоциты), количество которых было достоверно более низким в образцах стимулированного костного мозга. Доза трансплантируемых NK-клеток, по данным литературы, находится в обратной корреляции с вероятностью развития хронической РТПХ, но в прямой корреляции со скоростью восстановления нейтрофилов и вероятностью развития вирусных инфекций в пост-трансплантационный период [18–20].

Необходимо отметить, что, наряду с увеличением пропорции зрелых Т-клеток в стимулированных образцах, количество лимфоцитов в большинстве случаев невысо-

ко и достоверно ниже данного показателя образцов контрольной группы.

Таким образом, в ходе исследования установлены достоверные отличия морфологического и иммунологического (субпопуляции лимфоцитов) состава костного мозга, стимулированного Г-КСФ, а именно: увеличение количества бластных клеток, омоложение гранулоцитарного ростка за счет промиелоцитов и миелоцитов, повышение содержания среди клеток эритроидного ростка более зрелых форм эритробластов и снижение процента зрелых лимфоцитов как у онкологических больных, так в донорских образцах. Среди лимфоцитарных популяций под влиянием ГКСФ и у доноров, и у онкологических больных отмечено преобладание суммарного числа зрелых CD3⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-киллеров и снижение количества субпопуляций NK-клеток CD56⁺CD3⁻ и/или CD16⁺CD3⁻.

Информация об авторах

Людмила Ю. Гриццова, к. м. н., с. н. с. лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: grivtsova@mail.ru

Татьяна З. Чернявская, врач-трансплантолог, отделение интенсивной терапии и реанимации с трансплантацией костного мозга НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Капитолина Н. Мелкова, к. м. н., зав. отделением интенсивной терапии и реанимации с трансплантацией костного мозга НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Ольга П. Колбацкая, к. м. н., научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Наталья А. Купрышина, к. м. н., с. н. с. лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Игорь К. Воротников, д. м. н., профессор, зав. отделением опухолей молочных желез НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Татьяна А. Григорьева, к. м. н., кафедра онкологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Владимир Ю. Сельчук, д. м. н., профессор, зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Николай Н. Тупицын, д. м. н., профессор, зав. лабораторией иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-22-29

For citation: Grivtsova L. Yu., Cherniavskaya T. Z., Melkova K. N., Kolbatskaya O. P., Kupryshina N. A. et al. Morphological and immunological features of G-CSF-stimulated autologous and allogeneic bone marrow, which is used for transplantation in clinical oncology. *Malignant Tumours* 2018; 1: 22–29 (In Russ.)

Morphological and immunological features of G-CSF-stimulated autologous and allogeneic bone marrow, which is used for transplantation in clinical oncology

L. Yu. Grivtsova¹, T. Z. Cherniavskaya¹, K. N. Melkova¹, O. P. Kolbatskaya¹, N. A. Kupryshina¹, I. K. Vorotnikov¹,
T. A. Grigorieva², V. Yu. Selchuk², N. N. Tupitsyn¹

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

² A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatology University, Moscow, Russia

Abstract: 58 samples of stimulated bone marrow (39 – oncology patients, 19 healthy donors) obtained for transplantation in cancer patients were analysed and compared to control group (13 bone marrow samples from women with mastopathies). It was noted the significant increase of blast cells in cancer patients compared to donors and control group ($p<0.037$). Neutrophil maturation index was higher in stimulated bone marrow ($p<0.001$) and decrease of lymphocyte percentage ($p<0.008$) compared to control group: elevation of CD3⁺ and CD8⁺ lymphocytes ($p<0.0001$) as well as decrease of NK-cells (CD56⁺CD3⁻ and/or CD16⁺CD3⁻).

Keywords: bone marrow, G-CSF-stimulation, lymphocytes subpopulation, morphology, autologous and allogenic bone marrow transplantation

Information about the authors

Ludmila Yu. Grivtsova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Haematopoiesis Immunology Lab., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: grivtsova@mail.ru

Tat'yana Z. Cherniavskaya, MD, transplantologist, Department of Intensive Chemotherapy and Reanimation with Bone Marrow Transplantation, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Kapitolina N. Melkova, MD, PhD Med, Head of the Department of Intensive Chemotherapy and Reanimation with Bone Marrow Transplantation, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Ol'ga P. Kolbatskaya, MD, PhD Med, Researcher, Haematopoiesis Immunology Lab., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Natal'ya A. Kupryshina, MD, PhD Med, Senior Researcher, Haematopoiesis Immunology Lab., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Igor' K. Vorotnikov, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Breast Cancer, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Tat'yana A. Grigorieva, MD, PhD Med, Faculty of Oncology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatology University

Vladimir Yu. Selchuk, MD, DSc Med, Professor, Head of the Faculty of Oncology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatology University

Nikolai N. Tupitsyn, MD, DSc Med, Professor, Head of the Haematopoiesis Immunology Lab., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Литература • References

- Appelbaum F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *The New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 357 (15). P. 1472–1475.
- Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A., Tichelli A., Niederwieser D., Madrigal A. et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2011. Vol. 46 (4). P. 485–501.

3. Pasquini M. C., Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides. Available from: <http://www.cibmtr.org> 2014.
4. Morton J., Hutchins Ch., Durrant S. Granulocyte – colony-stimulating factor (G-CSF) – primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF – mobilized peripheral blood stem cells. *Blood*. 2001. Vol. 98. P. 3186–3191.
5. Flowers M. E., Parker P. M., Johnston L. J. et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002. Vol. 100 (2). P. 415–419.
6. Storek J., Gooley T., Siadak M. et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease [see comments]. *Blood*. 1997. Vol. 90. P. 4705–4709.
7. Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J. M. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD010189.
8. Anasetti C., Logan B. R., Lee S. J. et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367 (16). P. 1487–1496.
9. Eapen M., Logan B. R., Horowitz M. M. et al. Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (4). P. 364–369.
10. Mackall C. L., Gress R. E. Pathways of T cell regeneration in mice and humans: implications for bone marrow transplantation and immunotherapy. *Immunol. Rev.* 1997. Vol. 157. P. 61–72.
11. Collins R. H. Jr., Shpilberg O., Drobyski W. R., Porter D. L., Giral S., Champlin R., Goodman S. A., Wolff S. N., Hu W., Verfaillie C. et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 433–444.
12. Kolb H. J., Schattenberg A., Goldman J. M., Hertenstein B., Jacobsen N., Arcese W., Ljungman P., Ferrant A., Verdonck L., Niederwieser D. et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood*. 1995. Vol. 86. P. 2041–2050.
13. Zheng H., Matte-Martone C., Jain Dh., McNiff J., Shlomchik W. D. Central Memory CD8⁺ T Cells Induce Graft-versus-Host Disease and Mediate Graft-versus-Leukemia. *The Journal of Immunology*. 2009. Vol. 182. P. 5938–5948.
14. Zhao X. Y., Wang Y. T., Mo X. D., Zhao X. S., Wang Y. Z., Chang Y. J., Huang X. J. Higher frequency of regulatory T cells in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – primed bone marrow grafts compared with G-CSF-primed peripheral blood grafts. *Journal of Translational Medicine*. 2015. Vol. 13. P. 145.
15. Rezvani K., Mielke S., Ahmadzadeh M., Kilical Y., Savani B. N., Zeilah J. et al. High donor FOXP3-positive regulatory T-cell (Treg) content is associated with a low risk of GVHD following HLA-matched allogeneic SCT. *Blood*. 2006. Vol. 108 (4). P. 1291–1297.
16. Pabst C., Schirutschke H., Ehninger G., Bornhauser M., Platzbecker U. The graft content of donor T cells expressing gamma delta TCR+ and CD4 + foxp3+ predicts the risk of acute graft versus host disease after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (10). P. 2916–2922.
17. Абрамов М.Г., Воробьев А.И. Костный мозг, клеточный состав // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. Т. 1. Москва, 2002. С. 47–53. [Abramov M. G., Vorob'ev A. I. Kostnyi mozg, kletochnyi sostav, Rukovodstvo po hematologii. A. I. Vorob'ev (ed.). Vol. 1. Moscow, 2002. P. 47–53. (In Russ.)].
18. Abrahamsen I. W., Somme S., Heldal D., Egeland T., Kvale D., Tjonnfjord G. E. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host-disease. *Haematologica*. 2005. Vol. 90. P. 86–93.
19. Yamasaki S., Henzan H., Ohno Y., Yamanaka T., Iino T., Itou Y., Kuroiwa M., Maeda M., Kawano N., Kinukawa N., Miyamoto T., Nagafuji K., Shimoda K., Inaba S., Hayashi S., Taniguchi S., Shibuya T., Gondo H., Otsuka, T., Harada M., Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Influence of transplanted dose of CD56+ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplantation*. 2003. Vol. 32. P. 505–510.
20. Rocha V., Carmagnat M. V., Chevret S., Flinois O., Bittencourt H., Esperou H., Garnier F., Ribaud P., Devergie A., Socie G., Dal'Cortivo L., Marolleau J. P., Charron D., Gluckman E., Rabian C. Influence of bone marrow graft lymphocyte subset on the outcome of HLA-identical sibling transplants. *Experimental Hematology*. 2001. Vol. 29. P 1347–1352.

Инлита® – стандарт второй линии терапии мПКР после любого предшествующего лечения^{1,*}



- ▶ ИНЛИТА® обеспечивает увеличение медианы ВБП на 43% по сравнению с сорафенибом во второй линии терапии мПКР⁵
- ▶ ИНЛИТА® – единственный ИТК, позволяющий индивидуально повышать дозу для достижения максимальной эффективности^{5,6}

*После терапии цитокинами⁷ и ИТК, основываясь на показателе ВБП¹.

ВБП – выживаемость без прогрессирования. ИТК – ингибитор тирозинкиназ.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП-002115

Международное непатентованное название: азактиниб
Лекарственная форма: таблетки покрытие пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Азактиниб ацетат 1 мг или 3 мг

Вспомогательные вещества: циллодоза микрокристаллический, лактоза моногидрат (32,00/56,00 мг), хоскармето-3B, натрия кагната старат, пленочная оболочка – гидразин красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибитор протеинкиназы.

Код ATХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-капитальный рак в качестве первого второй линии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к азактинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелые нарушения функции почек (класс C по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течении предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течении предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Невыполнимые или имеющиеся в настоящий время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследованы).

С осторожностью

Азактиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с фактическими рисками артериальных тромбозов/блоков, лекарственных агрегатами или имеющими их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной малабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутрь. Применение препарата не зависит от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии диареи или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для них время.

Повышенные и сниженные дозы препарата рекомендуются проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции почек: коррекция дозы при нарушении функции почек легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции почек средней степени тяжести рекомендуется снижения дозы азактиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек препарат не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частные (> 20%) нежелательными реакциями на фоне приема азактинибом являются диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита,

головная боль, дисфория, синдром ладонно-подошвенной эритроподермии, снижение массы тела, сонливость и заторможенность.

Специфическое лечение передозировки азактиниба не разработано. При передозировке на передозировку следует приступить терапию ацетилцистеином и привести необходимую поддерживающую терапию.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита.

Список литературы

1. B. Jengberg, K. Bensalah, A. Bilek et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines (ISBN: 978-90-7554-95-4). Available at www.uroweb.org/guidelines.
2. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger 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. Трактовка рекомендаций по диагностике и лечению почечно-капитального рака. Варшава 2016. RUSCO: <http://www.gospisovet.ru/standards/RUSCO>.
5. Renal BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (Axe): a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939.
6. B. Ren, M. Garrett, O. Poland, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017;55(5):491-504.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003983 от 29.11.2016).

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-31-37

Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников

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

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Для корреспонденции: alexeyumma@gmail.com

Резюме: Отдаленные результаты лечения рака яичников напрямую зависят от размеров остаточной опухоли после хирургического лечения. Так как в опухолевый процесс могут вовлекаться различные органы брюшной полости, зачастую возникает необходимость в выполнении мультиорганных резекций, однако они выполняются далеко не во всех случаях, что служит причиной большого количества неоптимальных циторедуктивных операций. В связи с этим в настоящее время привлекается все большее внимание к проблеме качества хирургического лечения при раке яичников. Данная статья посвящена обзору способов улучшения хирургического лечения при раке яичников, включая последние зарубежные и отечественные инициативы в данной области.

Ключевые слова: рак яичников, полная циторедукция, оптимальная циторедукция, качество хирургического лечения, улучшение качества

Введение

В 70% случаев рак яичников (РЯ) выявляется на поздних стадиях. Минимальный объем оперативного лечения при РЯ, за редким исключением, включает экстирпацию матки с придатками, оментэктомию и выполнение ряда обязательных стадирующих процедур, направленных на уточнение распространенности заболевания. При выраженной диссеминации РЯ в опухолевый процесс могут вовлекаться различные органы брюшной полости и таза, включая кишечник, мочевой пузырь, селезенку, печень и другие органы.

Распространенность опухолевого процесса оказывает выраженное влияние на объем необходимого оперативного лечения. В рекомендациях ведущих профессиональных сообществ отражено, что хирург должен приложить все усилия для удаления опухолевых очагов с поверхности пораженных органов. Это позволяет достичь наилучших результатов лечения и увеличить шансы пациенток на долговременную выживаемость [1, 2]. К сожалению, как показывает повседневная клиническая практика, далеко не все пациентки получают качественное хирургическое лечение. К этому могут приводить такие факторы, как отсутствие практического опыта, навыков хирургов и часто просто основных знаний. В итоге между лидирующими специализированными центрами и остальными клиниками отмечаются выраженные различия в результатах лечения пациенток.

В настоящее время к проблеме качества хирургического лечения РЯ привлекается все больше внимания. Крупнейшие профессиональные сообщества – Европейское общество онкогинекологов (ESGO) и Американское общество онкогинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) – выступили с инициативами по стан-

дартизации критерии качества хирургического лечения при РЯ [3, 4].

Для того чтобы улучшить качество хирургической помощи, мы должны ответить на два вопроса: как мы лечим пациенток сейчас и что можно сделать для того, чтобы лечить их лучше. В этой статье мы постарались разобрать аспекты, которые могут быть основой для улучшения качества лечения пациенток с поздними стадиями РЯ, а также проанализировать и обсудить существующие тенденции и проблемы развития этой области в России.

Важность качества циторедуктивных операций

Размеры остаточной опухоли после хирургического лечения являются одним из главных факторов, определяющих прогноз при РЯ. Наилучшие результаты лечения отмечаются у пациенток, которым была выполнена полная циторедукция, определяемая как отсутствие макроскопической остаточной опухоли [5]. Как часто возможно достижение полной циторедукции при поздних стадиях РЯ? В 1998 г. Eisenkop S.M. и соавторы опубликовали свой опыт лечения пациенток (n=163) с III–IV стадиями РЯ в 1990–1996 гг. Медиана возраста составила 61 год, у 136 (83,4%) больных была III стадия РЯ, у 108 (66,2%) пациенток максимальные размеры опухолевых очагов превышали 10 см [6].

У 139 (85,3%) пациенток была достигнута полная циторедукция, у 22 (13,5%) – оптимальная циторедукция (остаточная опухоль ≤ 1 см). Обращает на себя внимание высокая агрессивность хирургического лечения в этой работе: помимо выполнения стандартного объема, у 85 (52,1%) пациенток была выполнена модифицированная задняя экзентерация таза, у 32 (19,6%) – резекция других

отделов, у 66 (40,5%) – резекция или «обдиранье» диафрагмы, у 152 (93,2%) – забрюшинная лимфаденэктомия. Средняя длительность оперативного лечения составила 254 мин. [6]. При этом использованная техника модифицированной задней экзентерации таза предполагала сохранение сфинктеров, необходимость в формировании постоянной колостомы возникла лишь у небольшого числа пациенток [7]. Показатель 30-дневной послеоперационной летальности составил 1,8%.

Автор продемонстрировал, что полная циторедукция достижима у большинства пациенток с диссеминированным РЯ. Медиана продолжительности жизни (ПЖ) пациенток составила 54 мес., показатель 5-летней ПЖ достиг 48%. Это очень хороший результат даже по современным меркам, и он был достигнут в условиях скромных возможностей лекарственной терапии – большинство пациенток получало платиновые агенты в сочетании с циклофосфамидом. В последующем важнейшая роль полной циторедукции была подтверждена во множестве крупных исследований (табл. 1): ПЖ пациенток с полной циторедукцией в некоторых работах достигла 100 мес. [6–12]. По этой причине показатель частоты достижения полной циторедукции в клинике – один из важнейших критериев качества хирургического лечения [5, 8].

В этом контексте нельзя не упомянуть об альтернативном способе повышения частоты оптимальной и полной циторедукции – неoadъювантной химиотерапии. Существует феномен неравноценности оптимальной/полной циторедукции на первом этапе лечения и после предоперационной химиотерапии, который мы подробно рассмотрели в предыдущей статье. В рекомендациях ESGO по оценке качества хирургического лечения отмечено, что полная циторедукция должна достигаться

у ≥50% больных, не менее половины пациенток должны проходить хирургическое лечение на первом этапе [3].

Существуют выраженные различия в отдаленных результатах лечения между пациентками с полной циторедукцией и остальными категориями больных. Международная группа по лечению опухолей женской репродуктивной системы (Gynecologic Cancer InterGroup, GCIG) в 2010 г. предложила под термином «оптимальная циторедукция» понимать только отсутствие макроскопической остаточной опухоли [13].

Протоколы оперативных вмешательств и патологоанатомические заключения

Адекватно заполненные протоколы оперативного вмешательства и патологоанатомических заключений необходимы для оценки непосредственных результатов лечения и процессов улучшения его качества. Помимо этого, они важны при назначении последующей терапии. Пациентки с диссеминированным РЯ могут получать преимущество от «персонализированного» назначения терапии в зависимости от размеров остаточной опухоли и ее гистологического строения. При ранних стадиях правильно заполненные протоколы операций нужны для решения вопроса о целесообразности назначения химиотерапии.

Например, внутрибрюшинная химиотерапия позволяет улучшить результаты лечения РЯ, но только при полной или оптимальной циторедукции. В совокупном анализе трех исследований III фазы медиана ПЖ при проведении внутрибрюшинной химиотерапии после полной циторедукции достигла 110 мес., что превосходит результаты лечения, отмечавшиеся в других исследованиях [14]. Другой пример – антиangiогенная терапия. Результаты подгруппового анализа исследования ICON7 (n=1528) показали улучшение ПЖ при использовании бевацизумаба в первой линии терапии РЯ только при IV стадии заболевания или после неоптимальной циторедукции [15].

Корректное стадирование критически важно при лечении пациенток с ранними стадиями РЯ, так как это определяет прогноз течения заболевания и целесообразность назначения адъювантной терапии. В рандомизированном исследовании III фазы ACTION (n=448) была доказана важность полного хирургического стадирования при IA-IIA стадиях РЯ. После хирургического лечения пациентки рандомизировались в группу проведения 4–6 курсов платиносодержащей химиотерапии или в группу наблюдения. Показатель 5-летней БВ составил 76% в группе химиотерапии по сравнению с 68% в группе наблюдения (OP 1,59; p=0,0153), показатель 5-летней ПЖ – 85% и 78% соответственно (OP 1,45; p=0,10) [16].

При проведении подгруппового анализа исследования ACTION было выявлено, что увеличение ПЖ от проведения адъювантной химиотерапии отмечается только у па-

Таблица 1. Результаты лечения больных раком яичников после первичной циторедукции

Автор	Полная циторедукция	Медиана ПЖ	
		Всего	Полная циторедукция
Eisenkop et al., 1998 (n=163) [6]	139 (85,3%)	54 мес.	62,1 мес.
Winter et al., 2007 (n=1895) [8]	437 (23,1%)	45,3 мес.	71,9 мес.
du Bois et al., 2009 (n=3126) [5]	1046 (33,5%)	44,1 мес.	99,1 мес.
Peiretti et al., 2010 (n=259) [9]	115 (44%)	57,6 мес.	>60 мес.
Harter et al., 2011 (n=287) [10]	178 (62%)	45 мес.	69 мес.
Chi et al., 2012 (n=285) [11]	69 (24%)	50 мес.	78 мес.
Tanner et al., 2012 (n=576) [12]	207 (35,9%)	42,2 мес.	69,7 мес.

циенток, которым не было проведено адекватное хирургическое стадирование (OP 1,75; $p=0,03$). Среди пациенток, прошедших оптимальное стадирование, различий в ПЖ между группами наблюдения и химиотерапии выявлено не было (OP 0,81; $p=0,07$) [16].

Неполная или недостоверная информация в протоколе оперативного лечения может стать причиной последующей субоптимальной лекарственной терапии. Тем не менее, как показывают результаты исследований, в значительном количестве случаев (25–40%) в протоколах оперативного лечения отсутствуют достаточные сведения. Что еще более важно – обязательные стадирующие процедуры выполняются отнюдь не во всех случаях [17, 18]. Это ухудшает выживаемость пациенток, особенно при ранних стадиях заболевания [16].

Вследствие высокой важности корректного заполнения протоколов оперативного вмешательства, специалистами Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина около 15 лет назад был разработан стандартизированный протокол оперативного вмешательства. В нем кратко указан список анатомических зон, в которых хирург должен оценить наличие и размеры опухолевых очагов, приведен список обязательных стадирующих процедур при хирургическом лечении РЯ, а также предусмотрено обязательное указание размеров и положения остаточной опухоли. Протокол доступен в электронном виде на сайте Российского общества клинической онкологии (<http://www.rosconcoweb.ru/library/2006/05/protocol.rtf>).

Несколько позже аналогичный протокол был разработан ESGO [19]. Российский протокол и протокол, созданный ESGO, в целом соответствуют друг другу и позволяют задокументировать распространность опухолевого процесса, выполненные хирургом процедуры и данные о резидуальной опухоли. Протокол ESGO предполагает оценку индекса канцероматоза брюшины, а также указание причин нерадикальности хирургического лечения. Кроме этого, существует версия протокола от SGO, разработанная в 2013 г. [20]. На наш взгляд, принятие единого стандарта протокола оперативного лечения критически важно для оптимизации лечения пациенток с данной патологией.

Патологоанатомические заключения должны дополнить протоколы оперативного лечения для того, чтобы было возможно адекватно оценить распространность опухолевого процесса и осуществить правильное стадирование заболевания. Кроме того, патологоанатомическое заключение – важный источник при оценке достоверности данных протокола оперативного вмешательства: не должно быть ситуаций, при которых в патологоанатомическом заключении не описаны образования, которые перечислены как удаленные в протоколе операции.

В настоящее время разработано несколько стандартизованных протоколов патологоанатомических заключений. Один из наиболее подробных был разработан Международной организацией по отчетности в онкологии

(International Collaboration On Cancer Reporting, ICCR). Документ предусматривает указание данных о наличии наследственных мутаций в генах, ассоциированных с повышением риска развития опухолей яичников, о ранее проведенном лекарственном лечении, количестве удаленных лимфатических узлов, подробное макро- и микроскопическое описание присланных образцов и т.д. Для опухолей смешанного строения предусмотрено указание в % доли каждого компонента. К протоколу прилагаются подробные инструкции по заполнению. Протокол доступен в электронном виде на веб-сайте ICCR [21].

Имеющиеся данные показывают, что нередко в патологоанатомических заключениях отсутствуют многие важные детали. Verleye L. и соавторы изучили 479 патологоанатомических заключений из исследования EORTC 55971. Исследователи пришли к выводу, что у 56,8% пациентов в патологоанатомических заключениях отсутствует по крайней мере один пункт из следующих: макроскопическое описание препаратов, данные об их размере и весе, локализация первичной опухоли, степень дифференцировки. В частности, у 15% пациенток отсутствовали данные о степени дифференцировки опухоли, которые могут быть очень важны для определения дальнейшей тактики лекарственного лечения [22].

Проблема подготовки специалистов

Наилучшие результаты отмечаются у специалистов, хорошо знакомых с особенностями лечения диссеминированного РЯ. В контексте выраженных различий в отдаленных результатах лечения между пациентками с полной циторедукцией и больными с резидуальной опухолью становится очевидным, что вероятность проведения наиболее адекватного лечения тем выше, чем выше квалификация хирурга. Это указывает на важность создания тщательно проработанных программ обучения для специалистов-онкогинекологов, занимающихся лечением РЯ.

Американский совет по акушерству и гинекологии (American Board of Obstetrics and Gynecology, ABOG) разработал стандартизованные требования к программам постдипломного обучения онкогинекологов [23]. В них подчеркивается важность обучения в различных хирургических отделениях (ротаций), включая отделения общей хирургии, колопроктологии, урологии и сосудистой хирургии, а также отделения медицинской онкологии (химиотерапии) для ознакомления с различными техниками проведения лекарственного лечения, например внутрибрюшинной химиотерапии. Среди навыков, которыми должен владеть онкогинеколог, прошедший программу обучения, ABOG выделяет следующие [24]:

- Различный объем вмешательств на органах женской репродуктивной системы, включая заднюю, переднюю и тотальную экзентерацию таза;

- Манипуляции на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и верхних этажах брюшной полости, включая резекции тонкой и толстой кишки, формирование анастомозов, выполнение спленэктомии, резекций диафрагмы, а также различных вмешательств на органах мочевыводящей системы;
- Резекция паховых, тазовых и парааортальных лимфатических узлов с использованием различных доступов, в том числе минимально инвазивных методик;
- Выполнение пластических реконструктивных вмешательств на женских половых органах (пластика влагалища и т.д.);
- Выполнение прочих процедур, включая цистоскопию, лапароцентез и торакоцентез.

Европейские общества придерживаются аналогичной позиции по вопросу обучения онкогинекологов. В 2011 г. ESGO опубликовало заявление, в котором выразило обеспокоенность проблемами подготовки онкогинекологов и подчеркнуло важность разработки полноценных программ постдипломного обучения. В свои программы обучения ESGO включает техники вмешательств на органах женской репродуктивной системы, мочевыводящих путей, ЖКТ, а также лимфатических узлах брюшной полости и таза, при этом предусмотрена балльная оценка овладения специалистами отдельными навыками [25].

В дополнение к освоению вышеописанных хирургических манипуляций в процессе обучения специалист должен самостоятельно (в качестве основного хирурга) провести хирургическое лечение у ≥ 30 пациенток с диагнозом РЯ или рака эндометрия и выполнить ≥ 15 радикальных гистеректомий. Выполнение вышеизложенных требований необходимо для получения сертификата специалиста от ESGO [26].

Возможные пути решения проблем качества медицинской помощи

Качественная хирургия – важнейший элемент в комплексном лечении пациенток с диагнозом РЯ. От нее зависят возможности дальнейшего лекарственного лечения и шансы на долговременную выживаемость для пациенток с этим заболеванием. Неудовлетворительное качество хирургического лечения – неблагоприятный прогностический фактор. Ошибки, допущенные на первом этапе лечения, невозможно исправить в дальнейшем.

Многие ведущие клиники, занимающиеся лечением РЯ, уже внедрили в свою практику системы улучшения качества хирургического лечения. Их позитивный опыт свидетельствует о том, что результаты лечения пациенток могут быть значительно улучшены путем постепенного анализа «слабых мест» в текущей клинической практике.

Ярким примером является опыт клиники Horst Schmidt Klinik, в которой программа улучшения качества лечения

РЯ была создана в 2001 г. [10]. В ее основу легло несколько основных пунктов: была создана проспективная база данных, в которую включались результаты лечения всех пациенток с указанной патологией; было предусмотрено ежегодное обновление данных о выживаемости пациенток; вместе с тем, были сформированы специализированные бригады хирургов, чья работа была сфокусирована на лечении РЯ. Другой особенностью разработанной системы стал принцип получения второго мнения в случае, если оперирующий хирург полагал, что полное удаление опухоли не представляется возможным: перед прекращением операции и ушиванием раны в операционную приглашался второй специалист, который оценивал возможность удаления остаточной опухоли.

Внедрение этой системы привело к значительному увеличению частоты полной циторедукции: с 33% в 1997–2000 гг. до 62% в 2004–2008 гг. ($p<0,05$), а медиана ПЖ за тот же временной период возросла с 26 мес. до 45 мес. ($p<0,003$). Было отмечено значительное увеличение частоты резекций кишечника (с 35% до 62%), парааортальной лимфаденэктомии (с 32% до 76%), а также вмешательств на диафрагме (с 2% до 40%). Обратной стороной внедрения программы стало увеличение медианы длительности оперативного вмешательства с 287 мин. до 379 мин. [10].

Очевидно, что возможности разных клиник в проведении расширенных хирургических вмешательств при РЯ не одинаковы: проведение подобных манипуляций сопряжено со значительным увеличением нагрузки как на специалистов клиники, так и на ее материально-техническое оснащение. Помимо команды хирургов, владеющих необходимыми техниками, для внедрения в рутинную практику клиники таких вмешательств требуются значительные ресурсы с точки зрения операционного времени, анестезиологического пособия и последующей реабилитации в послеоперационном периоде.

С некоторым сожалением приходится констатировать, что существующая в России практика финансирования здравоохранения делает невыгодным оказание качественной медицинской помощи пациенткам с диссеминированным РЯ. Действующая система предусматривает оплату в рамках стандартов обязательного медицинского страхования (ОМС) и высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по факту каждого случая проведения хирургического лечения – «деньги идут за пациентом».

При этом не принимается в расчет, какой именно объем лечения был проведен и каковы будут его отдаленные результаты. Прямое следствие этого – отсутствие заинтересованности клиник в проведении расширенных циторедуктивных вмешательств, так как в этом случае может значительно увеличиваться длительность операции, объем кровопотери и риск послеоперационных осложнений, что повышает издержки клиник. Другая сторона этого вопроса – увеличение продолжительности жизни пациенток и улучшение прогноза – не принимается в расчет.

Одним из вариантов решения вышеуказанной проблемы является разработка новых подходов к финансированию хирургического лечения при поздних стадиях РЯ. Так как в ходе расширенных циторедуктивных вмешательств оперирующий хирург зачастую вынужден прибегать к манипуляциям на многих органах, справедливой выглядит система, при которой каждое такое вмешательство будет оплачиваться как отдельная операция. К примеру, если в процессе хирургического лечения для достижения полной циторедукции была выполнена не только экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника, но и резекция толстой кишки, спленэктомия и резекция диафрагмы, каждое из этих вмешательств должно быть оплачено отдельно.

В этом случае клиники будут финансово заинтересованы в повышении качества хирургического лечения. Система финансирования также должна учитывать конечный результат оперативного лечения: была достигнута полная, оптимальная или неоптимальная циторедукция, так как известно, что расширенные циторедуктивные операции улучшают результаты лечения только в тех случаях, когда не остается крупной макроскопической остаточной опухоли. Внедрение таких мер должно позитивно отразиться на результатах лечения пациентов, во имя интересов которых и функционирует система здравоохранения.

В России с 1 июля 2017 г. вступил в действие Приказ Министерства Здравоохранения № 203н, определяющий перечень критериев оценки качества медицинской помощи при различных нозологиях, в приказ вошли и злокачественные новообразования яичников. В данном приказе регламентируются диагностические исследования, которые должны быть выполнены перед проведением оперативного лечения (определение концентрации СА-125, альтернативно УЗИ, КТ или МРТ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства и т.д.), а также ряд других процедур [27].

Документ также определяет, что проведение лекарственного лечения должно быть начато не позднее 60 дней от момента хирургического лечения. При этом ничего не сказано об оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения, что игнорирует ин-

тересы пациентов и в конечном итоге не приведет к поставленной цели – улучшению качества лечения. Сроки «оптимального» начала лекарственного лечения также не могут не вызвать недоумения. Имеющиеся данные показывают, что интервал между оперативным лечением и началом химиотерапии может быть очень важен при лечении диссеминированного РЯ, особенно – у пациенток с полной циторедукцией. Tewari K.S. и соавторы продемонстрировали, что у пациенток после полной циторедукции начало химиотерапии в первые 25 дней с момента оперативного вмешательства обеспечивает наилучшие отдаленные результаты лечения [28].

В качестве примера хорошо спланированной национальной программы по улучшению качества хирургического лечения можно привести программу Национальной службы здравоохранения Шотландии, принятую в 2013 г. [29]. Документ включает описание обязательных диагностических и лечебных процедур для разных стадий РЯ. В частности, при проведении первичной циторедукции он регламентирует минимальное целевое количество полных и оптимальных (резидуальная опухоль ≤ 1 см) циторедукций на уровне 30% и 60% соответственно. После неoadъювантной химиотерапии минимальный уровень оптимальных циторедукций при IIIС–IV стадиях РЯ установлен на уровне 65%. Кроме того, документ предусматривает, что протоколы гистологических заключений у 90% пациенток должны соответствовать единым требованиям Королевского колледжа патологов. Оценка результативности программы с точки зрения отдаленных результатов лечения пациенток будет проводиться каждые 3 года [30].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что путем разработки программ улучшения качества хирургического лечения, включающих регулярную оценку его результатов и поиск путей решения возникающих проблем, можно добиваться значительного увеличения ПЖ пациенток с диссеминированным РЯ. Для их реализации и внедрения в клиническую практику необходимо внесение изменений в существующую систему подготовки специалистов здравоохранения, финансирования и оценки качества медицинской помощи.

Информация об авторах:

Алексей А. Румянцев, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: alexeymma@gmail.com

Александра С. Тюляндина, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: atjulandina@gmail.com

Илья А. Покатаев, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pokia@mail.ru

Сергей А. Тюляндина, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-31-37

For citation: Rumyantsev A. A., Pokataev I. A., Tjulandina A. S., Tjulandin S. A. Surgical quality issues in ovarian cancer patients. *Malignant Tumours* 2018; 1: 31–37 (In Russ.)

Surgical quality issues in ovarian cancer patients

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

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

Abstract: There is a major influence of residual tumor on long term survival in advanced ovarian cancer patients. Tumor can directly involve various organs of abdominal cavity. Complex surgical procedures and multiple resections may be necessary in order to achieve complete debulking. However, its rate remains low and sub-optimal debulking is common. Currently, quality of surgical treatment in ovarian cancer is an emerging medical problem. This article is dedicated to review of various approaches to improve quality of care in advanced ovarian cancer including recent local and international initiatives in this field.

Keywords: ovarian cancer, complete debulking, optimal debulking, quality of surgery, quality improvement

Information about the authors

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

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

Ilya A. Pokataev, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: pokia@mail.ru

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

Литература • References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2017.
2. Тюляндина С. А., Деньгина Н. В., Коломиц Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Покатаев И. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 123–134. [Tjulandin S. A., Dengina N. V., Kolomiets L. A., Morkhov K. Yu., Nechushkina V. M., Pokataev I. A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka yaichnikov/pervichnogo raka bryushiny/raka matochnykh trub. Zlokachestvennye opukholi. 2016. No. 4. Special issue 2. P. 123–134 (In Russ.)].
3. Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulos C., Barton D., Cibula D. et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. Vol. 26 (7). P. 1354–1363.
4. SGO Quality Indicators. Available from: <https://www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators/>.
5. 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). P. 1234–1244.
6. Eisenkop S. M., Friedman R. L., Wang H. J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 69 (2). P. 103–108.
7. Eisenkop S. M., Nalick R. H., Teng N. N. H. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 78. P. 879–885.
8. 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). P. 3621–3627.

9. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G. D., Boccolone 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). P. 259–264.
10. 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). P. 615–619.
11. 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). P. 10–14.
12. 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). P. 28–33.
13. Stuart G. C., Kitchener H., Bacon M., du Bois A., Friedlander M. et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21 (4). P. 750–755.
14. 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). P. 12–18.
15. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J. A., Pujade-Lauraine E. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (8). P. 928–936.
16. Trimbo J. B., Vergote I., Bolis G., Vermorken J. B., Mangioni C. et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95 (2). P. 113–125.
17. Elit L., Bondy S., Chen Z., Law C., Paszat L. The quality of the operative report for women with ovarian cancer in Ontario. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28 (10). P. 892–897.
18. Gogoi R. P., Urban R., Sun H., Goff B. Evaluation of Society of Gynecologic Oncologists (SGO) ovarian cancer quality surgical measures. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 126 (2). P. 217–219.
19. <https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2016/10/Ovarian-cancer-surgery-Guidelines-advanced-stages.pdf>.
20. https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2014/10/DCF-8-25-14-Ovarian_Operative_Care_Postop_complications.pdf.
21. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive-organs/carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-primary-peritoneal>.
22. Verleye L., Ottevanger P. B., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Quality of pathology reports for advanced ovarian cancer: are we missing essential information? An audit of 479 pathology reports from the EORTC-GCG 55971/NCIC-CTG OV13 neoadjuvant trial. *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47 (1). P. 57–64.
23. <http://www.abog.org/publications/Program%20Requirements-GO-Sept%202014.pdf>.
24. <http://www.abog.org/publications/Guide%20to%20Learning-GO.pdf>.
25. Cibula D., Verheijen R., Lopes A., Amant F., Beller U., Colombo N. et al. Training in bowel and upper abdominal surgery in gynaecological oncology: European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Statement. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21 (7). P. 1264–1265.
26. ESGO Training in Gynaecological Oncology. Curriculum and Log Book. Available from: <https://www.esgo.org/individual-accreditation/>.
27. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критерии оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740). <https://rg.ru/2017/05/18/minzdrav-prikaz203-site-dok.html>. [Order of the Ministry of Health of Russia from 10.05.2017 N 203n “On the approval of criteria for quality assessment in healthcare” (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 05/17/2017 N 46740) (In Russ.)].
28. Tewari K. S., Java J. J., Eskander R. N., Monk B. J., Burger R. A. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27 (1). P. 114–121.
29. NHS Scotland. Ovarian Cancer Clinical Quality Performance Indicators. Published: August 2013. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx.
30. Royal College of Pathologists (2010) Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum (3rd edition) [Accessed on 22 July 2017]. <https://www.rcpath.org/asset/1CA4BD30-1035-42B3-AB92D0AD8DDD5335/>.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-38-47

Эффективность и безопасность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы

И. А. Покатаев, И. С. Базин, А. С. Попова, Д. В. Подлужный, А. Г. Котельников, И. В. Сагайдак, Н. Е. Кудашкин, И. А. Файнштейн, Р. К. Валиев, А. В. Назаренко, С. Б. Алиева, М. Г. Абгарян, И. А. Гладилина, М. Ю. Федянин, О. В. Сехина, Д. А. Чекини, Х. Х. Эльсункаева, С. А. Тюляндин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме:

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения режима FOLFIRINOX в качестве индукционной терапии при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы.

Материалы и методы. В проспективное исследование включались пациенты с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы без отдаленных метастазов. Пациенты получали до 6 курсов индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в, иринотекан 180 мг/м² в/в, фолинат кальция 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 400 мг/м² в/в стр. и 2400 мг/м² в/в 46-час. инфузия) каждые 14 дней. При достижении рентгенологических признаков резектабельности пациентов оперировали. В случае сохранения нерезектабельности пациентам назначалась поддерживающая химиотерапия. Основной конечной точкой была одногодичная выживаемость без прогрессирования.

Результаты исследования. В исследование включено 32 пациента. Медиана длительности наблюдения составила 7,0 месяцев. Одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 55,3%. Одногодичная общая выживаемость пациентов в данном исследовании составила 83,2%. Восемь пациентов (25%) прооперировали после индукционной терапии, у 7 из них удалось выполнить R0-резекцию. Основными проявлениями токсичности 3–4 степени были нейтропения (46,9%), диарея (12,5%), а также рост печеночных трансаминаз (12,5%).

Выводы. Режим FOLFIRINOX показал высокую активность в качестве индукционной химиотерапии рака поджелудочной железы. Применение данного режима возможно только для пациентов с хорошим соматическим статусом в связи с его высокой токсичностью.

Ключевые слова: погранично резектабельный рак поджелудочной железы, местнораспространенный рак поджелудочной железы, индукционная терапия, FOLFIRINOX

Введение

Согласно мировым данным, рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из ведущих причин смерти пациентов со злокачественными новообразованиями [1]. Количество российских пациентов с впервые выявленным диагнозом РПЖ в 2016 г. составило 14 900, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза достигла 68% [2]. Во многом это связано с высокой агрессивностью данного заболевания: РПЖ прогрессирует от I до IV стадии в среднем за 1,3 года [3]. Помимо этого, на данный момент отсутствуют методы ранней диагностики, а симптомы заболевания на ранних стадиях не являются специфичными, в связи с чем РПЖ диагностируется на резектабельной стадии менее чем в 20% случаев [4].

Достижение R0-резекции является основной целью операции, так как продолжительность жизни пациентов в случае ее выполнения значительно выше, чем при R1-резекции [5]. К сожалению, частота выполнения R0-резекций низка из-за ранней инвазии опухолью окружающих струк-

тур и технической сложности операций [6, 7], вследствие чего растет интерес к индукционной терапии при данном заболевании.

Вплоть до 2011 г. в стандарты лечения погранично резектабельного и местнораспространенного РПЖ входили режимы на основе гемцитабина с или без консолидирующей химиолучевой терапии, при этом общая продолжительность жизни пациентов составляла 9–15 месяцев, а хирургический этап лечения удавалось выполнить менее чем в 10% случаев [8–15].

Настоящим прорывом в лечении РПЖ стало внедрение в практику режима FOLFIRINOX, приводящего к увеличению продолжительности жизни пациентов почти в два раза по сравнению с гемцитабином в рандомизированном исследовании PRODIGE 4/ACCORD 11 [16]. Результаты исследования, опубликованные в 2011 г., сделали данный режим стандартом первой линии химиотерапии метастатического РПЖ. В настоящее время появились первые данные эффективности этого режима химиотерапии в рамках индукционной терапии неметастатического процесса, которые в большинстве

представлены ретроспективными исследованиями [17–19]. Целью настоящего проспективного исследования стала оценка эффективности и токсичности режима FOLFIRINOX при погранично резектабельном и нерезектабельном РПЖ.

Методы

Дизайн исследования

В рамках данного проспективного исследования пациенты с погранично резектабельным и нерезектабельным РПЖ получали от 2 до 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFIRINOX. Перед началом химиотерапии всем пациентам имплантировалась венозная порт-система. Минимальная премедикация включала в/в введение антагониста серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазона, а также п/к введение 0,5–1,0 мл 0,1% раствора атропина перед началом инфузии иринотекана (при отсутствии противопоказаний). Расчет площади поверхности тела производился по формуле Мостеллера на реальную массу тела. После премедикации в течение двух часов в/в вводился оксалиплатин в дозе 85 мг/м², разведенный на 500 мл 5%-го раствора декстрозы. После окончания инфузии оксалиплатина одновременно вводился иринотекан в дозе 180 мг/м² в течение 90 мин. и фолинат кальция в дозе 400 мг/м² в течение 120 мин. Далее следовало в/в болюсное введение 5-фторурацила 400 мг/м² и в/в капельное введение 5-фторурацила в дозе 2400 мг/м² в течение 46 ч. через центральный венозный доступ. Повторяемость курсов – каждые 14 дней.

Другие препараты сопроводительной терапии, такие как апрепитант и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), рутинно не применялись, однако рассматривались при возникновении осложнений на фоне предыдущего курса химиотерапии.

В случае возникновения неприемлемой токсичности допускалась редукция доз препаратов. Очередной курс химиотерапии начинался только при соответствии следующим критериям: абсолютное число нейтрофилов > 1 500 кл./мкл, абсолютное число тромбоцитов > 100 000 кл./мкл, проявления негематологической токсичности не выше 1 степени тяжести. В противном случае курс химиотерапии откладывался до снижения степени тяжести нежелательных явлений. В случае значительной длительности нежелательных явлений, потребовавших отсрочки начала очередного курса химиотерапии на более чем две недели, химиотерапия полностью отменялась.

В рамках исследования допускалось применение дистанционной лучевой терапии на первичную опухоль после окончания индукционной химиотерапии. Использовалась стереотаксическая лучевая терапия с пятидневным режимом фракционирования дозы излучения: разовая оча-

говая доза (РОД) 7,5 Гр, 5 раз в нед., суммарная очаговая доза (СОД) – 37,5 Гр. При невозможности ограничения дозы облучения органов риска предписанная РОД снижалась до 6 Гр, СОД в этом случае составляла 30 Гр. При значительных размерах опухоли проводилась дистанционная лучевая терапия со стандартным фракционированием.

Пациенты оценивались в отношении хирургического лечения после окончания индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX и после лучевой терапии. Определение частоты достижения резектабельности являлось одной из задач настоящего исследования. После операции или после окончания индукционной терапии допускалось применение адьювантной/поддерживающей терапии, при этом чтобы общая продолжительность химиотерапии составляла не менее 6 месяцев.

Оценка эффекта лечения и сроков до прогрессирования выполнена по данным КТ-ангиографии брюшной полости. Оценка размеров и распространенности опухоли с помощью КТ производилась в течение 30 дней до начала лечения, после трех и после шести курсов химиотерапии. После окончания лечения динамика опухолевого процесса оценивалась по КТ каждые 12 недель до прогрессирования заболевания, оцениваемого по критериям RECIST 1.1. Степень тяжести побочных эффектов оценивалась согласно критериям токсичности NCI CTCAE v. 4.03.

Пациенты

Для включения в исследование пациенты должны были удовлетворять **всем** следующим критериям:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Гистологически или цитологически верифицированный диагноз РПЖ.
3. Отсутствие отдаленных метастазов (M0).
4. Нерезектабельный опухолевый процесс согласно критериям Американской ассоциации по изучению заболеваний печеночно-дуоденальной зоны (American Hepato-Pancreato-Biliary Association, АНРВА) [20].
5. Отсутствие предшествующей химиотерапии, лучевой терапии.
6. Отсутствие других методов противоопухолевого лечения, включая значительные по объему хирургические вмешательства, по крайней мере за три недели до включения в исследование.
7. Общее состояние по шкале Карновского 80% или более.
8. Предполагаемая продолжительность жизни не менее 12 недель.
9. У женщин возможность забеременеть в течение исследования должна быть прервана применением усовершенствованного метода контрацепции (ВМС, пероральные противозачаточные препараты либо механические противозачаточные средства) в течение исследования и в течение трех месяцев после его окончания.

10. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов $\geq 1500 \times 10^6/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100000 \times 10^6/\text{л}$, гемоглобин $\geq 90 \text{ г}/\text{л}$.
11. Адекватная функция печени: общий билирубин $< 2 \times \text{ВГН}$ (пациенты с повышенным уровнем билирубина допускались при условии тенденции к снижению билирубина на фоне адекватного желчеотведения), АЛТ и АСТ $< 2,5 \times \text{ВГН}$.
12. Отсутствие почечной недостаточности: креатинин $< 115 \text{ ммоль}/\text{л}$ и/или клиренс креатинина согласно формуле Кокрофта-Гоулта $> 50 \text{ мл}/\text{мин}$.
13. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Статистический анализ

Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования. Кроме того, исследование предполагало оценку частоты объективных эффектов, частоты резекций поджелудочной железы, общей выживаемости, а также безопасности химиотерапии.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде $n (\%)$. Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано небольшим числом пациентов в группе и ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 17.0.

Результаты

Характеристика пациентов

В период с 2011 по 2017 г. в данное исследование включено 32 пациента, характеристика которых представлена в табл. 1.

В исследование были включены только пациенты с погранично резектабельными и нерезектабельными опухолями, в удовлетворительном общем состоянии, с нормальными показателями альбумина, билирубина, а также показателями форменных элементов периферической крови. Следует отметить, что трое пациентов с первичной опухолью стадии T2 имели распространенный процесс из-за вовлечения в конгломераты регионарных лимфоузлов крупных кровеносных сосудов.

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n=32)

Параметр	Значение
Мужской пол	13 (40,6%)
Женский пол	19 (59,4%)
Возраст, лет	61 (40–75)
Медиана (минимум – максимум)	
Статус Карновского, n (%)	
90–100%	20 (62,5%)
80%	11 (34,4%)
70%	1 (3,1%)
Стадия T, n (%)	
T2	3 (9,4%)
T3	14 (43,8%)
T4	15 (46,9%)
Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, n (%)	15 (46,9%)
Резектабельность по АНРВА, n (%)	
Погранично резектабельный	10 (31,2%)
Нерезектабельный	22 (68,8%)
Локализация первичной опухоли, n (%)	
Головка	23 (71,9%)
Тело или хвост	9 (28,1%)
Диаметр первичной опухоли, мм	
Медиана (минимум – максимум)	43 (20–70)
СА 19–9, Ед./мл	
Медиана (минимум – максимум)	313 (1–10000)
Повышение уровня общего билирубина $> \text{ВГН}$, но $< 2 \times \text{ВГН}$, n (%)	6 (18,8%)
Уровень альбумина, г/л	
Медиана (минимум – максимум)	40,4 (36–47)
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)	
Медиана (минимум – максимум)	2,6 (1–6,5)
Уровень гемоглобина, г/дл	
Медиана (минимум – максимум)	13,4 (11–16)
Уровень тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	
Медиана (минимум – максимум)	245 (129–553)
Процент снижения массы тела	
Медиана (минимум – максимум)	13 (0–39)
Употребление анальгетиков, n (%)	
Нет	10 (31,3%)
НПВС/трамадол	20 (62,5%)
Наркотические препараты	1 (3,1%)
Нет данных	1 (3,1%)
Желчеразгрузочные процедуры, n (%)	
Нет	15 (46,9%)
Наложение анастомозов	7 (21,9%)
Стентирование	4 (12,5%)
Чрескожная чреспеченочная холангистомия	6 (18,8%)

Медиана числа курсов химиотерапии составила 6 (2–6). В 26 (81,2%) случаях причиной прекращения химиотерапии было завершение всего запланированного объема лечения. Прогрессирование процесса послужило причиной прекращения химиотерапии у трех (9,4%) пациентов, токсичность лечения – также у трех (9,4%). После завершения химиотерапии в 21 (65,6%) случае проведена лучевая терапия: курс стереотактической лучевой терапии – 19 пациентам, курс конформной лучевой терапии со стандартным фракционированием – двум.

После окончания индукционного лечения или после операции 9 (28,1%) пациентов получили от 3 до 6 курсов

поддерживающей химиотерапии. Из них 7 (21,9%) пациентов получили капецитабин в монорежиме и 2 (6,3%) пациента – гемцитабин.

Эффективность

Объективный эффект, согласно критериям RECIST 1.1, был достигнут в пяти случаях (15,6%). В 24 (75%) случаях наблюдалась стабилизация процесса длительностью 12 недель или более. Прогрессирование заболевания зарегистрировано в трех (9,4%) случаях. В 15 (46,9%) случаях отмечено клиническое улучшение в виде уменьшения выраженности болевого синдрома и/или положительной динамики массы тела.

Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 7,0 мес. (2,1–24,8 мес.). К моменту проведения анализа умерли 11 пациентов. В 17 случаях зарегистрировано прогрессирование заболевания по данным КТ. Медиана времени без прогрессирования составила 13 мес. (1,1–23 мес.), одногодичная выживаемость без прогрессирования – 55,3% (рис. 1). Расчетная медиана продолжительности жизни составила 24,8 мес., одногодичная общая выживаемость – 83,2% (рис. 2).

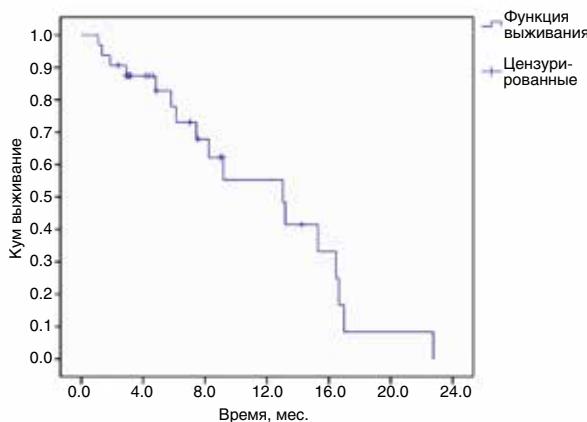


Рисунок 1. Кривая выживаемости без прогрессирования

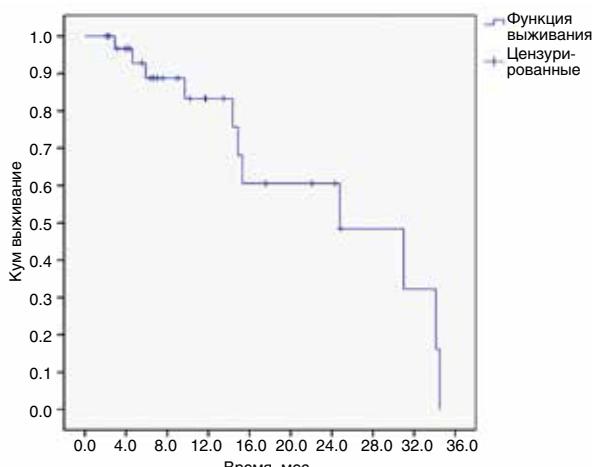


Рисунок 2. Кривая общей выживаемости пациентов

Таблица 2. Токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX

Параметр	Все степени	3–4 степень
Нейтропения	18 (56,3%)	15 (46,9%)
Фебрильная нейтропения	0	0
Тромбоцитопения	10 (31,3%)	0
Анемия	6 (18,8%)	1 (3,1%)
Алопеция	32 (100%)	–
Диарея	17 (53,1%)	4 (12,5%)
Стоматит	1 (3,1%)	0
Тошнота	11 (34,4%)	0
Нейропатия	9 (28,1%)	0
Повышение уровня трансаминаз > ВГН	5 (15,6%)	4 (12,5%)
Повышение уровня билирубина > ВГН	3 (9,4%)	0
Кожная токсичность	1 (3,1%)	0
Астения	11 (34,4%)	0
Холангит	2 (6,3%)	0

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

После индукционной терапии хирургическое лечение в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции или дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы удалось выполнить 8 (25%) пациентам. Из них пять пациентов прооперированы после окончания химиотерапии без использования лучевой терапии. Все они исходно имели погранично резектабельный процесс. Троиц пациентов прооперированы после химиотерапии и лучевой терапии: один имел погранично резектабельный процесс и двое – местнораспространенный. В 7 случаях выполнена R0-резекция, в одном случае – R1-резекция.

Токсичность

В 7 (21,9%) случаях химиотерапия началась с исходной редукцией доз иринотекана или 5-фторурацила. Редукция доз препаратов обусловлена неблагоприятным состоянием пациентов на момент начала лечения. В 22 (68,8%) случаях потребовалась редукция доз препаратов в процессе терапии.

Г-КСФ были применены у 24 (75%) пациентов. У 19 (59,4%) пациентов Г-КСФ применяли начиная с первого курса химиотерапии в качестве первичной профилактики нейтропении. Еще в пяти (15,6%) случаях Г-КСФ использовали в качестве вторичной профилактики, если во время лечения отмечалась нейтропения, не позволившая начать очередной курс химиотерапии вовремя. Решение в пользу первичной профилактики нейтропении с использованием Г-КСФ принималось, исходя из общего состояния пациента, алиментарных нарушений, возраста,

наличия сопутствующей патологии, а также отклонений лабораторных показателей.

Токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX представлена в табл. 2. В основном явления токсичности были 1–2 степени выраженности и включали нейтропению (56,3%), тромбоцитопению (31,3%), анемию (18,8%), диарею (53,1%), тошноту (34,4%), периферическую сенсорную полинейропатию (28,1%), а также астению (34,4%). Среди токсичности 3–4 степени преобладали нейтропения (46,9%) и диарея (12,5%), которые явились основными причинами отсрочек начала очередного курса химиотерапии, редукции доз препаратов в 16 (50%) случаях, а также полной отмены химиотерапии у трех (9,4%) пациентов. Случаев фебрильной нейтропении не отмечено. У пациентов с холангистомами и билиарными стентами наблюдались явления транзиторного повышения печеночных трансаминаз, а также два случая холангита на фоне обструкции стом.

Обсуждение

Задачей индукционной терапии при неметастатическом РПЖ является улучшение отдаленных результатов лечения и повышение вероятности выполнения радикальной операции в объеме R0. На данный момент неизвестно, какой режим химиотерапии наиболее эффективен в качестве индукционной терапии при погранично резектируемых и нерезектируемых опухолях, вследствие отсутствия результатов рандомизированных исследований 2–3 фазы. В настоящей работе в качестве индукционной терапии при погранично резектируемом и нерезектируемом РПЖ использован режим FOLFIRINOX, показавший не только наилучшие отдаленные результаты, но и наибольшую частоту объективных эффектов среди всех режимов химиотерапии при метастатическом РПЖ [16, 21–23].

Эффективность режима FOLFIRINOX при неметастатическом опухлевом процессе оценивалась в нескольких небольших нерандомизированных исследованиях, большинство из которых носили ретроспективный характер. Результаты этих исследований обобщены в метаанализе, включившем информацию о 315 пациентах с местнораспространенным РПЖ. Метаанализ продемонстрировал высокую эффективность режима FOLFIRINOX: медиана времени без прогрессирования составила 15 месяцев, а медиана продолжительности – 24,2 месяца. Одногодичная общая выживаемость составила 80%. Помимо этого, были представлены высокие цифры достижения резектируемости опухоли после применения FOLFIRINOX: 25,9% пациентов были прооперированы, из которых в 78,4% случаев была достигнута R0-резекция [24]. Вероятно, высокая частота резектируемости связана с использованием современных методов лучевой терапии, которые были

дополнительно применены в 57% случаев после окончания химиотерапии.

Результаты нашего исследования соответствуют опубликованным данным: одногодичная общая выживаемость составила 83,2%. Расчетная медиана продолжительности жизни в представленном исследовании составила 24,8 месяца. Однако ее интерпретация требует осторожности с учетом недостаточной зрелости результатов.

Эффективность режима FOLFIRINOX, продемонстрированная в данном исследовании, превосходит эффективность гемцитабин-содержащей химиотерапии, достигнутой в исследовании LAP07. Последнее является наиболее крупным из исследований, посвященных эффективности индукционной терапии неметастатического РПЖ [15]. В рамках клинического исследования LAP07 пациенты получали индукционную химиотерапию гемцитабином ± эрлотинибом с последующей химиолечевой терапией или продолжением химиотерапии в зависимости от результата рандомизации. По данным исследования, одногодичная выживаемость без прогрессирования болезни составила 23% для группы, получавшей монотерапию гемцитабином, и 19% для группы, получавшей комбинацию гемцитабина с эрлотинибом. В нашем исследовании одногодичная выживаемость без прогрессирования процесса оказалась выше и составила 55,3%. Следует отметить, что отчасти более высокая выживаемость без прогрессирования может быть связана с включением в наше исследование пациентов с погранично резектируемыми опухолями, однако доля таких пациентов была невысока (31%).

К сожалению, значительная часть пациентов с погранично резектируемыми карциномами оперируются в объеме R1/R2-резекций. По данным крупного японского исследования, из 375 пациентов неметастатическим РПЖ 137 расценены как резектируемые на дооперационном этапе. В 77% случаев им удалось выполнить R0-резекцию. В отличие от этого среди 142 пациентов с опухолями пограничной резектируемости частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении воротной вены – 70%, при вовлечении общей печеночной артерии – 48%, а при вовлечении верхней брыжеечной артерии – 37% [25].

Способность предоперационной терапии увеличивать частоту R0-резекций доказана во многих исследованиях. В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, который включил 2184 пациента с резектируемыми и нерезектируемыми карциномами поджелудочной железы. Метаанализ продемонстрировал существенное уменьшение риска положительных краев резекции при проведении предоперационной химиолечевой терапии (отношение рисков (ОР) 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,65) [26]. Увеличение частоты выполнения R0-резекций отразилось и на отдаленных результатах лечения. Продемонстрировано увеличение продолжительности жизни

по сравнению с группой пациентов, не получавших химиолучевую терапию ($OP=0,56$, 95% ДИ 0,39–0,80). При этом продолжительность жизни пациентов при погранично резектабельных и нерезектабельных опухолях сравнялась с продолжительностью жизни пациентов при исходно резектабельных опухолях.

Однако возможность индукционной терапии перевести исходно нерезектабельный процесс в резектабельный до сих пор вызывает сомнение у многих онкологов. Сравнительно невысокая эффективность консервативного лечения РПЖ не позволяет в большинстве случаев добиться уменьшения опухоли до размера, достаточного для выполнения радикального хирургического вмешательства. Несмотря на то, что отдельные ретроспективные анализы сообщают о вероятности выполнения R0-резекции более чем в 25% случаев нерезектабельной карциномы после индукционной терапии [27], в самом крупном исследовании LAP07 при местнораспространенном РПЖ было прооперировано только 4% пациентов [15]. В нашем исследовании хирургический этап лечения был выполнен 8 пациентам, что составило 25% случаев. В 7 случаях выполнена R0-резекция. Тем не менее 6 из 8 прооперированных случаев представлены погранично резектабельным процессом. Только двое из 22 (9%) пациентов, имевших нерезектабельный процесс на момент начала индукционной химиотерапии, были радикально прооперированы.

Значительную разницу в частоте выполненных операций следует объяснять не только интенсивностью индукционной химиотерапии, но и опытом хирургов конкретной клиники, а также отсутствием единого стандарта определения резектабельности опухоли. Так, на данный момент к наиболее часто применяемым критериям резектабельности опухоли относятся рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Американской ассоциации по изучению заболеваний печеночно-дуоденальной зоны (the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association, AHPBA), Общества хирургической онкологии (the Society of Surgical Oncology, SSO) и Общества хирургии пищевари-

тельного тракта (the Society for Surgery of the Alimentary Tract, SSAT) [28]; помимо этого, в некоторых центрах имеются свои критерии, что может влиять на тактику лечения. Более того, после завершения химиотерапии пациенты зачастую получали дополнительную терапию, влияние которой на результаты лечения неясно. К примеру, по данным метаанализа, при исходно местнораспространенном РПЖ добавление лучевой терапии к химиотерапии по схеме FOLFIRINOX сопровождалось большей частотой хирургических вмешательств: 12% прооперированных пациентов – в результате применения только химиотерапии и 28% – при добавлении лучевой терапии [29]. В нашем исследовании оценить роль лучевой терапии в отношении достижения резектабельности не представляется возможным из-за небольшого числа пациентов.

Токсичность в нашем исследовании оказалась высокой, несмотря на строгие критерии отбора участников. Нейтропения 3–4 степени и диарея 3–4 степени являлись основными видами токсичности, повлиявшими на дозовую интенсивность химиотерапии и частоту применения Г-КСФ. В целом токсичность оказалась сопоставимой с таковой, опубликованной в рандомизированном исследовании ACCORD11/PRODIGE4 [16]. Частота применения Г-КСФ, включая первичную и вторичную профилактику, в нашем исследовании составила 75%, что выше, чем в исследовании ACCORD11/PRODIGE4, однако вполне соглашается с другими опубликованными данными [24, 30].

Таким образом, режим FOLFIRINOX, по данным нашего исследования, продемонстрировал высокую эффективность в качестве индукционной терапии при погранично резектабельном и местнораспространенном РПЖ. Основным ограничивающим фактором широкого применения режима FOLFIRINOX является его высокая токсичность и трудность реализации, заключающаяся в необходимости обеспечения центрального венозного доступа, двухсуточной инфузии 5-фторурацила и более интенсивной сопроводительной терапии. Тем не менее данный режим химиотерапии следует рассматривать как один из стандартов индукционной химиотерапии РПЖ.

Информация об авторах

Илья А. Покатаев, к. м. н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pokia@mail.ru

Игорь С. Базин, д. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: igorbazin@gmail.com

Анна С. Попова, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: annpopova93@gmail.com

Данил В. Подлужный, к. м. н., зав. хирургическим отделением № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: dr.podluzhny@gmail.com

Алексей Г. Котельников, д. м. н., профессор, в. н. с. хирургического отделения № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: kotelnikovag@mail.ru

Игорь В. Сагайдак, д. м. н., профессор, в. н. с. хирургического отделения № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Николай Е. Кудашкин, к. м. н., с. н. с. хирургического отделения № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Игорь А. Файнштейн, д. м. н., в. н. с. отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: anapar1@yandex.ru

Рамиз К. Валиев, к. м. н., зав. отделением радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: sakartvelo77@inbox.ru

Алексей В. Назаренко, к. м. н., зав. отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Севил Б. Алиева, к. м. н., с. н. с. отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: drsevil@mail.ru

Ирина А. Гладилина, д. м. н., врач отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,

Микаэл Г. Абгарян, к. м. н., с. н. с. отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: abgarian.mikael@gmail.com

Михаил Ю. Федянин, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Ольга В. Сехина, к. м. н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: doc-sehina@mail.ru

Дженнет А. Чекини, к. м. н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: jenneta@inbox.ru

Хеда Х.-М. Эльснукава, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: Elsnukaeva1992@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-38-47

For citation: Pokataev I. A., Bazin I. S., Popova A. S., Podluzhny D. V., Kotelnikov A. G., Sagaydak I. V. et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX induction chemotherapy in borderline resectable and unresectable pancreatic cancer. Malignant Tumours 2018; 1: 38–47 (In Russ.)

Efficacy and safety of FOLFIRINOX induction chemotherapy in borderline resectable and unresectable pancreatic cancer

I. A. Pokataev, I. S. Bazin, A. S. Popova, D. V. Podluzhny, A. G. Kotelnikov, I. V. Sagaydak, N. E. Kudashkin, I. A. Fainstein, R. K. Valiev, A. V. Nazarenko, S. B. Alieva, M. G. Abgarian, I. A. Gladilina, M. Yu. Fedyanin, O. V. Sehina, D. A. Chekini, Kh. Kh.-M. Elsnukaeva, S. A. Tjulandin

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

Abstract:

Objective. To evaluate efficacy and safety of FOLFIRINOX regimen as induction therapy in borderline resectable and unresectable pancreatic cancer.

Materials and methods. A prospective study included patients with borderline resectable and unresectable pancreatic cancer without distant metastases. Patients received up to 6 courses of induction chemotherapy with FOLFIRINOX regimen (oxaliplatin 85 mg/m² i. v., irinotecan 180 mg/m² i. v., calcium folinate 400 mg/m² i. v., 5-fluorouracil 400 mg/m² i. v. bolus and 2 400 mg/m² i. v. 46-hours infusion) repeated every 14 days. Patients underwent surgery when radiologic signs of resectability were achieved. Maintenance chemotherapy was prescribed to the patients in cases of unresectability preservation. The primary endpoint was 1-year progression-free survival.

Results of the study. The study included 32 patients. The median follow-up was 7.0 months. The one-year progression-free survival was 55.3%. The one-year overall survival of patients in this study was 83.2%. Eight patients (25%) underwent surgery after induction therapy, and in 7 of them it was possible to perform R0 resection. The main manifestations of 3–4 grade toxicity were neutropenia (46.9%), diarrhea (12.5%), and elevation of hepatic transaminases (12.5%).

Conclusions. The FOLFIRINOX regimen showed high potential as induction chemotherapy in pancreatic cancer. The use of this regimen is possible only in patients with good performance status due to its high toxicity.

Keywords: borderline resectable pancreatic cancer, locally advanced pancreatic cancer, induction therapy, FOLFIRINOX

Information about the authors

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

Игорь С. Базин, МД, DSc Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: igorbazin@gmail.com

Анна С. Попова, PhD-student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: annpopova93@gmail.com

Данил В. Подлужный, МД, PhD Med, Head of The Surgical Department No. 7 of Tumors of Liver and Pancreas, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: dr.podluzhny@gmail.com

Алексей Г. Котельников, МД, DSc Med, Professor, Senior Researcher, Surgical Department No. 7 of Tumors of Liver and Pancreas, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: kotelnikovag@mail.ru

Игорь В. Сагайдак, МД, DSc Med, Professor, Senior Researcher, Surgical Department No. 7 of Tumors of Liver and Pancreas, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Николай Е. Кудашкин, МД, PhD Med, Senior Researcher, Surgical Department No. 7 of Tumors of Liver and Pancreas, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Игорь А. Feinstein, МД, DSc Med, Leading Researcher, Department of Radiosurgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: anapar1@yandex.ru

Рамиз К. Валиев, МД, PhD Med, Head of the Department of Radiosurgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: sakartvelo77@inbox.ru

Алексей В. Назаренко, МД, PhD Med, Head of the Department of Radiotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Севиль Б. Алиева, PhD, Senior Researcher, Department of Radiology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: drsevil@mail.ru

Ирина А. Гладилина, МД, DSc Med, Department of Radiosurgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center,

Микаэл Г. Абгарян, МД, PhD Med, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: abgaryan.mikael@gmail.com

Михаил Ю. Федянин, МД, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Ольга В. Сехина, PhD, MD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: doc-sehina@mail.ru

Дженет А. Чекини, PhD, MD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: jenneta@inbox.ru

Хеда Кх.-М. Эльснукава, PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: Elsnukaeva1992@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, МД, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: stjulandin@gmail.com

Литература • References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015. Vol. 136. No. 5.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. По ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Eds. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. Yu J., Blackford A. L., Dal Molin M., Wolfgang C. L., Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 1783–9.
4. Stathis A., Moore M. J. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010. Vol. 7. No. 3. P. 163–172.
5. Verbeke C. S., Menon K. V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *Hpb*. 2009. Vol. 11. No. 4. P. 282–289.
6. Schnelldorfer T., Ware A. L., Sarr M. G., Smyrk T. C., Zhang L., Qin R. et al. Long-term survival after pancreateoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Annals of surgery*. 2008. Vol. 247. No. 3. P. 456–462.
7. Esposito I., Kleeff J., Bergmann F., Reiser C., Herpel E., Friess H. et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology*. 2008. Vol. 15. No. 6. P. 1651–1660.
8. Assifi M. M., Lu X., Eibl G., Reber H. A., Li G., Hines O. J. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011. Vol. 150. No. 3. P. 466–473.
9. Loehrer Sr P. J., Feng Y., Cardenes H., Wagner L., Brell J. M., Cella D. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29. No. 31. P. 4105–4112.
10. Huguet F., Andre T., Hammel P., Artru P., Balosso J., Selle F. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. No. 3. P. 326–331.
11. Ammori J. B., Colletti L. M., Zalupski M. M., Eckhauser F. E., Greenson J. K., Dimick J. et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2003. Vol. 7. No. 6. P. 766–772.
12. Cardenes H. R., Moore A. M., Johnson C. S., Yu M., Helft P., Chiorean E. G. et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *American journal of clinical oncology*. 2011. Vol. 34. No. 5. P. 460–465.
13. Massucco P., Capussotti L., Magnino A., Sperti E., Gatti M., Muratore A. et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Annals of surgical oncology*. 2006. Vol. 13. No. 9. P. 1201–1208.
14. Small Jr W., Berlin J., Freedman G. M., Lawrence T., Talamonti M. S., Mulcahy M. F. et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26. No. 6. P. 942–947.
15. Hammel P., Huguet F., van Laethem J. L., Goldstein D., Glimelius B., Artru P. et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *Jama*. 2016. Vol. 315. No. 17. P. 1844–1853.
16. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouche O., Guimbaud R., Becouarn Y. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364. No. 19. P. 1817–1825.
17. Marthay L., Sa-Cunha A., Blanc J. F., Gauthier M., Cueff A., Francois E. et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Annals of surgical oncology*. 2015. Vol. 22. No. 1. P. 295–301.
18. Boone B. A., Steve J., Krasinskas A. M., Zureikat A. H., Lembersky B. C., Gibson M. K. et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *Journal of surgical oncology*. 2013. Vol. 108. No. 4. P. 236–241.
19. Hosein P. J., Macintyre J., Kawamura C., Maldonado J. C., Ernani V., Loaiza-Bonilla A. et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2012. Vol. 12. No. 1. P. 199.

20. Callery M.P., Chang K.J., Fishman E.K., Talamonti M.S., Traverso L.W., Linehan D.C. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2009. Vol. 16. No. 7. P. 1727–1733.
21. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology*. 2007. Vol. 25. No. 15. P. 1960–1966.
22. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 369. No. 18. P. 1691–1703.
23. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D., Valle J.W., Smith D., Steward W. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27. No. 33. P. 5513–5518.
24. Suker M., Beumer B.R., Sadot E., Marthay L., Faris J.E., Mellon E.A. et al. A patient-level meta-analysis of FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer. *The Lancet. Oncology*. 2016. Vol. 17. No. 6. P. 801.
25. Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., Nomoto S., Takeda S., Kodera Y., Nakao A. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas*. 2013. Vol. 42. No. 6. P. 1004–1010.
26. Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K., Eslick G.D., Lam V.W.T., Sandroussi C.A. systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011. Vol. 15. No. 11. P. 2059.
27. Hosein P.J., Macintyre J., Kawamura C., Maldonado J.C., Ernani V., Loaiza-Bonilla A. et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2012. Vol. 12. No. 1. P. 199.
28. Lopez N.E., Prendergast C., Lowy A.M. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20. No. 31. P. 10740.
29. Rombouts S.J., Walma M.S., Vogel J.A., van Rijssen L.B., Wilminck J.W., Mohammad N.H. et al. Systematic review of resection rates and clinical outcomes after FOLFIRINOX-based treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016. Vol. 23. No. 13. P. 4352–4360.
30. Petrelli F., Coinu A., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Lonati V. et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015. Vol. 44. No. 4. P. 515–521.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-48-54

Влияние гепсидина на регуляцию гомеостаза железа при миелодиспластическом синдроме

Г.А. Дудина

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

Резюме: Длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором развития посттрансфузионного гемосидероза, но у многих пациентов развивается перегрузка железа на ранней стадии заболевания до начала переливания эритроцитарной массы. Гепсидин – гормон, продуцируемый гепатоцитами, играет одну из ключевых ролей в гемостазе железа. У многих пациентов с МДС еще до начала гемотрансфузионной терапии отмечается повышенное содержание ферритина и гепсидина в сыворотке крови. При этом через 6 месяцев наблюдения отмечено увеличение уровня сывороточного ферритина до 1278 ± 47 мкг/л без значимого повышения уровня гепсидина. Через 12 месяцев продолжен рост уровня ферритина до 1598 ± 62 мкг/л при достоверно значимом снижении уровня гепсидина 92 ± 17 пг/мл. Группа пациентов с уровнем ферритина через 12 месяцев лечения выше среднего значения показала значительно меньшую 5-летнюю общую выживаемость (5-летняя ОВ $9,1 \pm 8,7\%$; медиана ОВ 1,7 года; медиана наблюдения 2,9 (разброс 1,2–5,8) года) по сравнению с группой, имеющей ферритин через 12 месяцев менее среднего значения (5-летняя ОВ $44,4 \pm 17,0\%$; медиана ОВ 4,5 года; медиана наблюдения 4,5 (разброс 2,6–6,0) года).

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, ферритин, гепсидин

Введение

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу дисфункций клональных стволовых клеток, характеризующихся диспластическим неэффективным гемопоэзом, периферическими цитопениями, часто включающими тяжелую анемию, и неуклонным риском прогрессирования в острый лейкоз [1]. Возможность интенсификации лечения больных МДС обсуждается с учетом индекса прогнозирования в острый лейкоз, функционального состояния внутренних органов и соматического статуса пациента. В зависимости от прогностических факторов лечение варьирует от клинико-лабораторного мониторинга (watchandwait) до агрессивной цитостатической терапии [2]. Анемия – основной патогенетический синдром при диагностике миелодиспластического синдрома. Он неуклонно прогрессирует с увеличением длительности заболевания, негативно влияя на основные функциональные системы организма – гепато-билиарную и сердечно-сосудистую. Учитывая, что основная группа больных МДС представлена лицами пожилого возраста с высокой коморбидной компрометацией, данный факт оказывает влияние как на общую, так и безлейкозную выживаемость пациентов [2, 3]. Несмотря на появление гипометилирующих препаратов и увеличение доступности трансплантации гемопоэтических клеток, переливание эритроцитарной массы остается для многих пациентов единственным способом коррекции анемического синдрома. Вместе с тем регулярные трансфузии эритроцитов приводят к циркуляции в плазме железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ), и лабильного

железа. Чрезмерное количество свободного железа инициирует процессы свободнорадикального окисления, сопряженные с уменьшением активности антиоксидантных систем, повреждением клеточных органелл и индукцией апоптоза [3, 4]. Концентрация ферритина – маркер, который отражает запасы железа в организме. Его корреляционная связь с количеством переливаний эритроцитарной взвеси показана во многих клинических исследованиях [5]. В большинстве работ, посвященных проблемам перегрузки железом, концентрация ферритина в 1000 нг/мл, при которой назначается хелаторная терапия, достигается в среднем после переливания 20–25 доз эритроцитарной массы. Однако в некоторых работах показано, что пациенты с МДС часто обременены гемосидерозом еще до установления глубокой гемотрансфузионной зависимости [6]. Хотя длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором развития гемосидероза, многие пациенты, по-видимому, развиваются перегрузку железа на ранней стадии заболевания до начала переливаний [7]. Было высказано предположение о возможном влиянии на этот процесс измененного производства гепсидина – недавно обнаруженного ключевого гормона, регулирующего гомеостаз железа [8, 9]. Известно, что белок гепсидин – главный регулятор обмена железа [10, 11]. Гепсидин вырабатывается в основном в печени (гепатоцитами). Этот гормон представляет собой небольшой пептид, зрелая активная часть которого образована 25 аминокислотами [13]. В физиологических условиях регуляция содержания железа осуществляется следующим образом: при повышении уровня железа в плазме или гепатоцитах происходит активация сигнальных путей, в том числе

путей ERK/МАРК и BMP/SMAD [14]. Независимо от стимула, в результате усиленной активации сигнального пути происходит индукция экспрессии мРНК гепсидина, что, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации гепсидина в плазме. Это имеет двоякие последствия: с одной стороны, снижение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, а с другой – замедление высвобождения из селезенки железа, образующегося в результате физиологического разрушения эритроцитов (эритрофагоцитоза) [15, 16]. Общим результатом становится снижение уровня железа в плазме, призванное противодействовать изначальному его повышению в плазме или клетках [17]. Учитывая неизбежное увеличение гемотрансфузионной потребности пациентов МДС при прогрессии миелодиспластических проблем костного мозга, потребность в секреции гепсидина резко возрастает. Сохраняется ли прямая корреляционная зависимость повышения продукции гепсидина с увеличением отложения в тканях ферритина в процессе удлинения времени гемотрансфузионной зависимости – в данной популяции пациентов не изучалось.

Цель

Цель данной работы – уточнить вероятность зависимости уровня ферритина от количественных характеристик гормона гепсидина в процессе проведения гемотрансфузионной терапии; изучить влияние уровня ферритина на общую выживаемость гемотрансфузионнозависимых пациентов МДС низкого и промежуточного-1 риска.

Материалы и методы

Диагноз МДС основывался на цитологическом исследовании клеток периферической крови и костного мозга. Для первичного установления миелодиспластического синдрома необходимым являлось наличие анемического синдрома при подсчете клеточного состава гемограммы, часто в сочетании с лейкопенией, реже – с тромбоцитопенией. Окончательная верификация диагноза и установление стадии заболевания были выполнены в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. При изучении кариотипа использовали стандартный GTG-метод с обязательным анализом не менее 20 метафаз. Риск прогрессирования в острый лейкоз рассчитывали по шкале IPSS.

В исследование включено 20 пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого и промежуточного-1 риска прогрессирования в острый лейкоз, нуждающихся в коррекции анемического синдрома заместительной терапией эритроцитарной массой. Из них 6 пациентов – с рефрактерной анемией, 8 – с рефрактерной цитопенией с мультилинейной

Таблица 1. Характеристика пациентов с МДС

Признак	Количество человек	Доля в %
Все пациенты	20	100
Пол		
Мужчины	8	40
Женщины	12	60
Вариант МДС (ВОЗ)		
РА	6	30
5q-	3	15
РАКС	3	15
РЦМД	8	40
Кариотип		
Нормальный	12	60
Аномальный	8	40
IPSS		
Низкий	8	40
Промежуточный-1	12	60
Возраст, лет	62 (48–76)	

дисплазией, 3 пациента – с 5q-синдромом и 3 человека – с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Гемотрансфузионная зависимость определялась как потребность в переливаниях эритроцитарной массы не менее 3–4 доз в интервале 4–6 недель. Уровень ферритина, гепсидина, ОЖСС, НЖСС, сывороточного железа определялся в начале исследования, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Длительность наблюдения за пациентами суммарно составила 5 лет.

Результаты

Из 20 пациентов с МДС – 12 женщин и 8 мужчин. Средний возраст составил 62 года (от 48 до 76 лет). Всем пациентам переливания эритроцитарной массы выполнялись при плановой госпитализации в отделение гематологии. При снижении гемоглобина ниже 70 г/л, эритроцитов – меньше 2,5–1012 переливалось от 4 до 6 доз эритроцитарной массы с интервалом в среднем 4–5 недель.

При исследовании запланированных лабораторных датерминант до начала гемотрансфузионной терапии средний уровень ферритина, как видно из табл. 2, составил 340 ± 48 мкг/л, что в три раза превышало верхнюю границу референсного значения и свидетельствовало о наличии гемосидероза у данной популяции еще до проведения гемотрансфузионной терапии. Дотрансфузионный гемосидероз подтверждали также уровни сывороточного железа (39 ± 5 мкмоль/л), сниженные уровни ОЖСС ($46 \pm 4,2$ мкмоль/л) и НЖСС ($32 \pm 3,7$ мкмоль/л). Содержание гепсидина (240 пг/мл) было увеличенным и соотносилось с повышенным количеством ферритина. Через 6 месяцев интенсивной гемотрансфузионной терапии эритро-

Таблица 2. Динамика уровня ферритина, гепсидина, сывороточного железа в процессе увеличения времени гемотрансфузионной зависимости

Количество больных (20 чел)	Ферритин (N80–120 мкг/л)	Сывороточное железо (N12,5–25,5 мкмоль/л)	Гепсидин (N60–80 пг/мл)	ОЖСС мкмоль/л	НЖСС мкмоль/л
До лечения	340±48*	39±5,1	180±31*	46±4,2	32±3,7
Через 6 мес.	1278±47	42±8,3	148±38	34±2,6	28±2,1
Через 12 мес.	1598±62*	46±5,4	92±17*	29±3,2	18±1,4
p*	<0,05		<0,05	>0,05	>0,05

Таблица 3. Клинические и лабораторные показатели в зависимости от среднего уровня ферритина через 12 месяцев наблюдения

Кол-во больных	Средняя концентрация ферритина, мкг/л	Группы	Сывороточное железо	Гепсидин	Среднее кол-во доз эритроцитарной массы	Эритроциты 1012	Нв г/л
20	1598±62	>1598 n=11	42±7,1	140±37	39±2,0	2,52±0,19	85±6
		<1598 n=9	38±3,6	86±22	27,8±2,7	2,68±0,21	90±4
			p>0,05	P=0,05	p<0,05		p<0,05

цитарной массой без индивидуального подбора эритроцитов значение ферритина резко возросло до 1278±47 мкг/л. При этом неожиданным оказался уровень гепсидина, который в среднем значении несколько понизился до 148±38 пг/мл, с дальнейшим значительным снижением ОЖСС (34±2,6 мкмоль/л) и НЖСС (28±2,1 мкмоль/л) и повышением сывороточного железа до 42±8,3 мкмоль/л. После определения данных лабораторных показателей через 12 месяцев при среднем количестве 35–40 доз эритроцитарной массы по 200–250 мл средний уровень сывороточного ферритина увеличился до 1598±62 мкг/л, при этом уровень гепсидина составил 92±17 пг/мл, уровни ОЖСС, НЖСС, сывороточного железа практически не изменились. Таким образом, после 12 месяцев лечения, несмотря на дальнейшее прогрессирование синдрома перегрузки железом (о чем свидетельствует повышение ферритина и сывороточного железа при снижении общей и латентной железосвязывающей способности), выработка гепсидина снизилась практически до нормальных значений. Что являлось, вероятнее всего, крайне неблагоприятным фактором отсутствия должной курации за связыванием свободного, высокоагрессивного для организма железа плазмы. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 3, средний уровень ферритина через 12 месяцев в общей группе составил 1598±62 мкг/л. Все пациенты в зависимости от уровня ферритина были поделены на две группы: с уровнем ферритина выше среднего значения – 11 человек и ниже среднего – 9 человек. При проведении анализа лабораторных показателей оказалось, что количество доз перелитой эритроцитарной массы в двух группах было значимо

различным: 39,0±4,0 – в первой группе и 27,8±2,7 – во второй. Таким образом, подтвердилась зависимость выраженности посттрансфузионного гемосидероза от количества доз эритроцитарной массы. При этом обнаружено, что в первой группе уровень гепсидина был существенно ниже, чем во второй (140±37 против 86±22). Средний уровень гемоглобина и количества эритроцитов в двух группах был практически одинаковым, синдром анемической гипоксии не оказывал сколь-либо значимого различного влияния на уровни ферритина и гепсидина в двух группах. Данные результаты позволили высказать предположение о значительно агрессивном влиянии посттрансфузионного активного несвязанного железа плазмы на гепсидин-продуцирующую возможность гепатоцитов. В свою очередь, концепция гепсидин-дефицитного синдрома способствовала: 1) увеличению концентрации железа в сыворотке; 2) отложению железа в паренхиматозных клетках.

Общее время наблюдения за пациентами МДС данной группы составило 5 лет. При оценке общей выживаемости (рис. 1) результаты в двух группах оказались статистически различны:

Группа «ниже среднего уровня ферритина»: 5-летняя ОВ 44,4±17,0%; медиана ОВ 4,5 года; медиана наблюдения 4,5 (разброс 2,6–6,0) года.

Группа «выше среднего уровня ферритина»: 5-летняя ОВ 9,1±8,7%; медиана ОВ 1,7 года; медиана наблюдения 2,9 (разброс 1,2–5,8) года.

Таким образом, анализ уровня сывороточного ферритина показал, что развитие перегрузки железом и трансфузионная зависимость были строго ассоциированы с общей выживаемостью. Эти результаты демонстрируют незави-

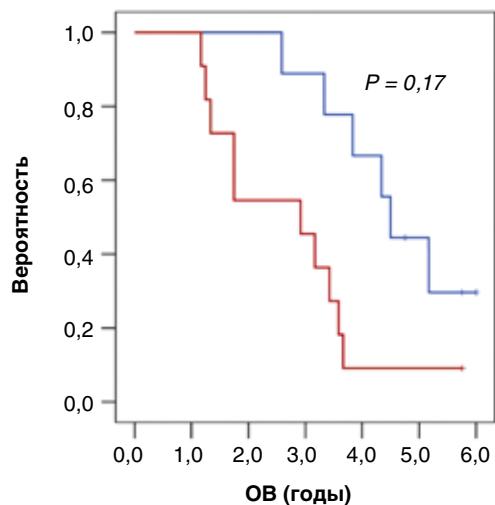


Рисунок 1. Сравнительная оценка общей выживаемости в двух группах пациентов с МДС.

- 1 группа пациентов с уровнем ферритина выше среднего значения через 12 мес. гемотрансфузионной терапии
- 2 группа пациентов с уровнем ферритина ниже среднего значения через 12 мес. гемотрансфузионной терапии

симую прогностическую ценность развития перегрузки железа и ее влияния на общую выживаемость пациентов. Предотвращение или редукция перегрузки железа соответствующей хелаторной терапией может улучшить ОВ и, вероятнее всего, уменьшить риск трансформации в ОМЛ у пациентов с МДС.

Обсуждение

Прогрессия посттрансфузионного гемосидероза при МДС чаще всего транслируется как процесс, связанный только с дозой переливаемой гемотрансфузионной сыворотки. Перегрузка железом часто встречается у пациентов с MDS [19], причем последние данные свидетельствуют о ее влиянии как на общую выживаемость, так и на прогрессию в острый лейкоз [20]. Хотя длительная терапия трансфузией эритроцитов является основным фактором, многие пациенты, по-видимому, развиваются перегрузку железа на ранней стадии заболевания до начала переливания [21]. Было высказано предположение, что в этом отношении может сыграть роль измененное производство гепсидина – недавно обнаруженного ключевого гормона, регулирующего гомеостаз железа [22, 23]. Рецептор гепсидина высоко экспрессируется на мембране клеток, участвующих в обработке железа, таких как поглощающие железо эндоциты двенадцатиперстной кишки и макрофаги [24]. Повышенное пероральное и плазменное железо гомеостатически индуцирует синтез гепсидина, равно как и воспаление, тогда как эритропоэтическая активность подавляет выработку гормона [25]. Такой эффект приобретает особую важность при заболеваниях

с неэффективным эритропоэзом, где предшественники эритроцитов увеличиваются, но подвергаются апоптозу и не вызревают. Предполагается, что фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – белок, продуцируемый предшественниками эритроцитов, – является основным ингибитором гепсидина в b-талассемии [26], но данные о других заболеваниях с неэффективным эритропоэзом менее убедительны [27].

В тоже время в работе [28] убедительно доказана взаимосвязь уровней ферритина и гепсидина. Собственные многолетние наблюдения за развитием событий при МДС окончательно убедили в том, что сроки назначения хелаторной терапии должны уточняться в каждом конкретном случае. Еще больший интерес представляет вариант переливаемой гемотрансфузионной среды и интенсивность переливаний. До настоящего времени основным критерием назначения эритроцитарной массы, согласно многочисленным рекомендациям, является уровень гемоглобина. В некоторых работах при назначении гемотрансфузионной терапии рекомендовано учитывать состояние пациента по шкале ECOG и индекс коморбидности. Анализ данных литературы и собственный опыт убеждают в том, что научная разработка этой проблемы актуальна и в результате может увеличиться как ОВ, так и качество жизни у пациентов с МДС. В связи со сложностью и многосторонностью данной проблемы возникает необходимость в формировании принципов гемотрансфузионных подходов в коррекции анемического синдрома МДС, в частности с учетом уровня гепсидина как маркера контроля за гомеостазом железа [29].

Заключение

Проведенный анализ зависимости уровня ферритина от продукции гепсидина показал, что в отсутствие специфического подбора эритроцитов трансфузии ведут к изменению комплементарной системы гепсидин-ферритин в сторону уменьшения уровня гепсидина, усиливающего степень сидероза. Объяснить это явление можно тем, что, вероятнее всего, поступление свободного железа в организм с каждой дозой эритроцитарной массы не имеет возможности контролироваться выработкой гепсидина, что, в свою очередь, не может препятствовать гемосидерозу печени, гибели гепатоцитов и еще большей неспособности печеночной ткани продуцировать гепсидин. Появление в кровеносном русле определенного количества гемолизированных эритроцитов способствует развитию оксидативного стресса, оказывающего однозначно негативное действие на функцию гепатоцитов. Данная ситуация, вероятно, может быть разрешена проведением подобным больным высокоспецифичного подбора компонентов крови и раннего индивидуального подбора дозы хелаторной терапии.

Исследование общей выживаемости больных МДС с глубокой гемотрансфузионной зависимостью от момента начала гемотрансфузионной терапии до окончания наблюдения (период наблюдения 5 лет) показало, что существует явная зависимость между повышением уровня СФ, количеством трансфузий и длительностью жизни пациентов. Повышение сывороточного ферритина является крайне неблагоприятным фактором, способствующим развитию клиники посттрансфузионного гемосидероза и влияющим как на качество жизни пациента, так и на прогрессию заболевания.

Выводы

Полученные данные изменения корреляции ферритина/гепсидина могут свидетельствовать об истощении функциональных резервов гепатоцитов и возможном ускоренном отложении железа в печени. Было высказано предположение, что в чрезмерно быстрой прогрессии гемосидероза может сыграть роль измененная продукция гепсидина. Это однозначно негативно сказывается на качестве жизни пациентов вследствие прогрессирования синдрома перегрузки железом. Контроль гепсидина необходим каждые три месяца вместе с определением уровня ферритина для своевременного назначения хелаторов железа.

Информация об авторах

Галина А. Дудина, к. м. н., с. н. с. отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, ГБУЗ МКНЦ ДЗМ имени А. С. Логинова, e-mail: dudina_gal@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-48-54

For citation: Dudina G. A. Hepcidin-mediated regulation of iron metabolism in Myelodysplastic syndrome. Malignant Tumours 2018; 1: 48–54 (In Russ.)

Hepcidin-mediated regulation of iron metabolism in Myelodysplastic syndrome

G. A. Dudina

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract: Continuous red blood cell (RBC) transfusions are the main factor of hemosiderosis development, but many Myelodysplastic syndrome (MDS) patients develop iron overload at an early stage of the disease before the red blood cell (RBC) transfusions begin. Hepcidin is a hormone, produced by hepatocytes. It plays a leading role in iron hemostasis. MDS patients demonstrate elevated serum ferritin and hepcidin concentrations even before the RBC transfusions initiating. After 6 months of follow-up, serum ferritin concentration was increased up to 1278 µg/L without significant hepcidin concentration elevation. After 12 months, serum ferritin continued increasing up to 1898 µg/L with a significant hepcidin level decrease to 92±17 pg/ml. The patients group with a ferritin level above average after 12 months of treatment demonstrated significantly lower 5-year overall survival (OS) compared to the group with ferritin level after 12 months of treatment below 1598 µg/L: 5-year OS 9,1±8,7%; median OS – 1,7 years, median observation time 2,9 years (1,2–5,8) in the first group versus 5-year OS 44,4±17,0%; median OS – 4,5 years, median observation time 4,5 years (2,6–6) in the second one. This study findings demonstrating invert correlation of ferritin/hepcidin serum concentration may give evidence to the fact of functional hepatocytes reserves depletion and increased iron deposition in the liver. Altered hepcidin production may be a reason for the hemosiderosis over-progression that is negative for the patients' quality of life. Serum hepcidin and ferritin concentrations must be assessed every 3 months for the iron helators could be administrated on time.

Keywords: myelodysplastic syndrome, ferritin, hepcidin

Information about the authors

Galina A. Dudina, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Oncohematology and Secondary Immunodeficiency Diseases, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dudina_gal@mail.ru

Литература • References

1. Santini V., Girelli D., Sanna A., Martinelli N., Duca L. et al. Hepcidin Levels and Their Determinants in Different Types of Myelodysplastic Syndromes. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6 (8). e23109. doi:10.1371/journal.pone.
2. Грицаев С. В., Абдулкадыров К. М., Шихбабаева Д. И. Место хелаторной терапии в лечении больных миелодиспластическим синдромом (Обзор литературы) // Вестник гематологии. 2009. №3. С. 45–53.
3. Грицаев С. В., Абдулкадыров К. М. Шихбабаева Д. И. Миелодиспластический синдром (МДС) и перегрузка железом (результаты скринингового обследования 289 больных *denovo* МДС) // Фарматека. 2010. №10. С. 60–67.
4. Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. 2008. Том 87. №1.
5. Савченко В. Г., Абдулкадыров К. М., Масчан А. А., Сметанина Н. С., Голенков А. К. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемии // Гематология и трансфузиология. 2015. №4. С. 33–42. [Savchenko V. G., Abdulkadyrov K. M., Maschan A. A., Smetanina N. S., Golenkov A. K. Otkrytoe mnogotsentrovoe issledovanie deferaziroksa v lechenii posttransfuzionnoy peregruzki zhelezom u patsientov s mielodisplasticheskimi sindromami, talassemiej i drugimi formami anemii. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015. No. 4. P. 33–42 (In Russ.)].
6. Corteletti A., Cattaneo C., Cristiani S., Duca. L, Sarina B. et al. Non- transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? *Hematol. J.* 2000. Vol. 1. P. 153–158.
7. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu. Rev. Med.* 2011. Vol. 62. P. 347–360.
8. Crichton R. R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. 3rd edition. Wiley, 2009. 482 p.
9. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 7811–7819.
10. Nicolas G., Bennoun M., Devaux. I, Beaumont C., Grandchamp B., Kahn A. et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 8780–8785.
11. Loreal O., Cavey T., Bardou-Jacquet E., Guggenbuhl P., Ropert M., Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 128.
12. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. P. 1721–1741.
13. Zhao N., Zhang A. S., Enns C. A. Iron regulation by hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. P. 2337–2343.
14. Corradini E., Meynard D., Wu Q., Chen S., Ventura P., Pietrangelo A. et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6) – SMAD signaling pathway in mice. *Hepatology*. 2011. Vol. 54. P. 273–284.
15. Ramos E., Kautz L., Rodriguez R., Hansen M., Gabayan V., Ginzburg Y. et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1333–1341.
16. Zhang A. S., Anderson S. A., Wang J., Yang F., DeMaster K., Ahmed R. et al. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matriptase-2 protein. *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 1687–1699.
17. McKie A. T., Marciani P., Rolfs A., Brennan K., Wehr K., Barrow D. et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol. Cell.* 2000. Vol. 5. P. 299–309.
18. De Domenico I., Ward D. M., Nemeth E., Vaughn M. B., Musci G., Ganz T. et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 8955–8960.
19. Tefferi A., Vardiman J. V. Myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1872–1885.
20. Fenaux P., Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2009. Vol. 23. Suppl. 1. P. S15–19.
21. Malcovati L., Porta M. G., Pascutto C., Invernizzi R., Boni M. et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7594–7603.
22. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu. Rev. Med.* 2011. Vol. 62. P. 347–360.

23. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. e1261.
24. Donovan A., Lima C. A., Pinkus J. L., Pinkus G. S., Zon L. I. et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005. Vol. 1. P. 191–200.
25. Hentze M. W., Muckenthaler M. U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010. Vol. 142. P. 24–38.
26. Tanno T., Bhanu N. V., Oneal P. A., Goh S. H., Staker P. et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med*. 2007. Vol. 13. P. 1096–1101.
27. Castagna A., Campostrini N., Zaninotto. F, Girelli D. Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J. Proteomics*. 2010. Vol. 73. P. 527–536.
28. Макешова А. Б., Левина А. А., Мамукова Ю. И., Цибульская М. М., Макарова П. М., Романова Е. А., Судариков А. Б., Головкина Л. Л., Стремоухова А. Г., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Факторы, определяющие развитие перегрузки железом, у больных острыми лейкозами и апластической анемией // Терапевтический архив. 2010. № 7. С. 26–29.
29. Armand P., Kim H. T., Rhodes J., Sainvil M. M., Cutler C. et al. Iron Overload in Patients with Acute Leukemia or MDS Undergoing Myeloablative Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011. Vol. 17. P. 852–860.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-55-60

Иксабепилон в современной терапии резистентного рака молочной железы

А.А. Румянцев¹, В.Г. Иванов²¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия² ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Развитие лекарственной резистентности после стандартных схем лечения РМЖ является серьезной проблемой. Поэтому поиск препаратов, которые были бы эффективны после использования золотого стандарта (антрациклины и таксаны) в адьювантном и неoadьювантной режимах, а также при лечении метастатического рака молочной железы чрезвычайно актуален.

В обзорной статье рассматриваются вопросы использования аналога эпотилона-В иксабепилона как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами: химиогормонотерапией после использования антрациклинов и таксанов. Уделено внимание эффективности использования иксабепилона, развитию осложнений, спектру безопасности препарата, а также эффективности лечения в зависимости от различных видов РМЖ; обсуждаются вопросы развития химиорезистентности.

Ключевые слова: иксабепилон, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, качество жизни, трижды негативный РМЖ, интенсивно предлеченный РМЖ

Введение

РМЖ у женщин является наиболее часто встречаемой онкологической патологией и причиной смерти [1]. В 2014 г. в России было зафиксировано 65 тыс. случаев РМЖ. Интенсивное развитие скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику, к сожалению, не смогли коренным образом повлиять на статистику заболеваемости и общей выживаемости после развития отдаленных метастазов. Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) является неизлечимым заболеванием, однако поиск и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов позволяет контролировать опухолевый процесс, улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни больных [1]. Так, пятилетняя выживаемость больных с первично-метастатическим РМЖ составляет 27%, в то время как ранее не превышала 20%. Такой прогресс является ярким доказательством эффективности современных схем лекарственного лечения [2].

Глубокое проникновение в механизмы развития опухолевого процесса позволило синтезировать новые препараты с целевым (таргетным) характером воздействия, а разделение пациентов в зависимости от свойств опухоли на подгруппы дало возможность целенаправленно применять химиотерапию для определенных видов опухоли. Знания свойств опухоли на основе РНК-чипирования позволили выделить четыре подтипа РМЖ:

- Люминальный-А гормоночувствительный – когда химиотерапия менее эффективна;
- Люминальный-В гормоночувствительный Her²neu-негативный – более чувствительный к гормонотерапии, но не требующий применения Трастузумаба;

- Люминальный-В гормоночувствительный Her²neu-позитивный – когда возможно использовать не только гормонотерапию, но и Трастузумаб. Химиотерапия у этого подтипа опухолей также может быть эффективна;
- Трижды негативный или базальноподобный РМЖ (гормоннечувствительный, Her²neu-негативный) – когда применение цитотоксического лечения дает наибольший эффект. Часто трижды негативный рак ассоциируется с мутацией в гене BRCA1.

Статистика, понятие о резистентности

Развитие химиорезистентности в значительной степени ограничивает наши возможности в лечении пациентов со злокачественными опухолями. Поэтому поиск новых препаратов, которые смогли бы преодолеть резистентность опухолевого процесса к лечению, является краеугольным камнем онкологии в ближайшем будущем. Иксабепилон, входящий в группу эпотилонов и аналогов эпотилонов, – один из тех препаратов, которые преодолевают механизмы лекарственной резистентности. Иксабепилон является аналогом истинного эпотилона-В с широким спектром воздействия на опухоль, в том числе в тех случаях, когда наблюдается лекарственная резистентность. Даже в монорежиме иксабепилон демонстрирует противоопухолевую активность при таких солидных опухолях, как рак молочной железы (РМЖ), рак почки, рак предстательной железы и даже при системном процессе – лимфоме. Основная идея синтеза иксабепилона заключалась в попытке преодолеть лекарственную резистентность после применения основных лечебных схем, включающих

антрациклины, таксаны и капецитабин, т.е. у тех пациентов, которые ранее получали две и большее схем лечения.

Эпотилоны – класс лекарственных противоопухолевых препаратов, подавляющих процесс деления опухолевых клеток путем стабилизации микротрубочек цитоскелета, что приводит к остановке их деления и последующему апоптозу. Паклитаксел и иксабепилон обладают схожим принципом противоопухолевого действия: последний связывается с тем же участком микротрубочек, что и таксаны. Тем не менее механизмы связывания препаратов с микротрубочками различаются, за счет чего иксабепилон сохраняет активность в отношении опухолевых клеток, резистентных к паклитакселу [3, 4].

В действующих российских и международных клинических рекомендациях назначение иксабепилона показано в качестве монотерапии при лечении метастатического и местнораспространенного РМЖ. А в соответствии с зарегистрированными показаниями иксабепилон применяется после прогрессирования и возникновения резистентности на фоне таксанов, антрациклинов и капецитабина. Добавление иксабепилона в комбинированном лечении мРМЖ также вошло в стандарт лечебной тактики. В частности, рекомендации Российской общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) указывают, что иксабепилон следует использовать при лечении пациенток, резистентных к терапии таксанами, антрациклином и капецитабином, собственно, повторяя утвержденные показания к назначению иксабепилона [2].

Иксабепилон в монорежиме

В исследовании (BMS-247550), (Phase II) было показано, что иксабепилон в стандартной дозировке $40\text{ mg}/\text{m}^2$ в виде 3-часовой инфузии каждые три недели эффективен в монорежиме у пациентов на фоне развившейся резистентности после антрациклинов, таксанов и капецитабина (частота объективного ответа (ORR) – 12%, медиана жизни без прогрессирования (PFS) – 3,1 месяца).

Схожие показатели эффективности были продемонстрированы у больных раком предстательной железы в качестве монотерапии или в комбинации с гормонотерапией (эстрамустин) [5, 6].

Иксабепилон в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами

Безопасность применения иксабепилона в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (в частности, с доксорубицином (в том числе липосомальным), капецитабином, бевацизумабом, цетуксимабом, эпирюбицином) была показана в нескольких исследованиях I/II фаз.

Так, Bunnell C.A. и соавторы в своей работе продемонстрировали безопасность совместного использования иксабепилона и капецитабина у больных с мРМЖ, ранее пролеченных таксанами и антрациклиными [7]. В другом исследовании Thomas E. и соавторы показали, что комбинация иксабепилона с капецитабином обладает не только хорошей переносимостью, но и большей эффективностью по сравнению с монотерапией капецитабином [8]. Безрекидивная выживаемость составила 5,8 месяцев по сравнению с 4,2 месяца соответственно. В обе группы были включены пациентки, ранее получавшие химиотерапию таксанами и антрациклиными. Использовались стандартные схемы введения препарата: в первой группе – иксабепилон в дозе $40\text{ mg}/\text{m}^2$ внутривенно капельно в виде 3-часовой инфузии в первый день курса в сочетании с капецитабином $2000\text{ mg}/\text{m}^2$ внутрь в 1–14 дни 21-дневного курса; в контрольной группе – капецитабин $2500\text{ mg}/\text{m}^2$ внутрь в 1–14 дни 21-дневного курса [8].

Схожее по дизайну исследование (PhaseIII) сравнивало эффективность схем «иксабепилон в комбинации с капецитабином» и «капецитабин в монорежиме» у больных мРМЖ, ранее пролеченных с использованием антрациклинов и таксанов [9]. В исследование была включена 1221 пациентка. Схема введения препарата была аналогична предыдущему исследованию: иксабепилон $40\text{ mg}/\text{m}^2$ в сочетании с капецитабином $2000\text{ mg}/\text{m}^2$ внутрь 1–14 дни (Группа 1) и капецитабин $2500\text{ mg}/\text{m}^2$ (Группа 2). Медиана ВБП составила 6,2 месяца в Группе 1 и 4,2 месяца в Группе 2 (OP 0,79; $p=0,0005$), показатель ЧОО составил 43% и 29% соответственно ($p<0,0001$) [9].

Иксабепилон в первой линии терапии рака молочной железы

В исследование CALGB 40502 (PhaseIII, Изучение эффективности иксабепилона в первой линии терапии мРМЖ) было включено 799 больных, ранее не получавших химиотерапию по поводу мРМЖ. Оценивалась безрекидивная выживаемость в трех равных группах, получавших: 1 – паклитаксел в дозе $90\text{ mg}/\text{m}^2$; 2 – наб-паклитаксел $150\text{ mg}/\text{m}^2$; 3 – иксабепилон $16\text{ mg}/\text{m}^2$. Введение препаратов проводилось в 1, 8 и 15 дни 28-дневного курса лечения. Дополнительно все пациентки получали бевацизумаб в дозе $10\text{ mg}/\text{kg}$ каждые две недели [10, 11]. Характеристики больных в каждой группе были сбалансированы между собой. Ранее 72% включенных в исследование пациенток получали в адьювантном режиме таксаны.

Лучшие результаты по исследуемому показателю были отмечены в группе больных, получавших паклитаксел: медиана ВБП составила 11 месяцев. Худшие – в группе с иксабепилоном (медиана ВБП 7,4 месяца) (hazardratio [HR] 1,59; $p<0,001$). В группе, где пациентки получали наб-паклитаксел, медиана ВБП составила 9,3 месяца

(HR 1,20; $p=0,054$), что также превосходило по эффективности иксабепилон. Поэтому после промежуточного анализа результатов набор в группу для лечения иксабепилоном в монорежиме был закончен [10].

Во всех трех группах была отмечена высокая токсичность на фоне лечения. Так, развитие 3–4 степени токсичности отмечалось у 60% больных, получавших паклитаксел. В тоже время у пациентов, которые получали наб-паклитаксел, случаи тяжелой токсичности выявились в 84% случаев ($p<0,001$), а у больных, получавших иксабепилон, – в 61%.

В дальнейших исследованиях, в которых иксабепилон применялся в еженедельном режиме, была подтверждена высокая токсичность препарата, и такой режим введения не был одобрен для клинического применения [11].

Осложнения на фоне лечения иксабепилоном

Наиболее частым осложнением на фоне применения иксабепилона является нейропатия. Это осложнение характерно для всех препаратов, воздействующих на мицротрубочки, однако нейропатия, развившаяся на фоне применения иксабепилона, носит обратимый характер и, как правило, регрессирует после редукции дозы иксабепилона или задержки лечения [8, 9]. Медиана времени до разрешения тяжелой нейропатии в вышеупомянутых исследованиях составила 6,0–6,2 недель. В тоже время медиана времени до разрешения нейропатии после лечения паклитакселом составляет до 9,1 недели, по данным ряда исследований [12]. Можно предположить, что нейропатия, возникающая на фоне применения иксабепилона, регрессирует быстрее и оказывает меньшее негативное влияние на качество жизни пациенток, хотя исследований, посвященных прямому сравнению частоты развития нейропатии и скорости ее регрессии на фоне применения таксанов и иксабепилона, не проводилось.

Однако не только нейропатия является частым осложнением применения эпотилюнов. Нередко развивается гематологическая токсичность, а также реакции гиперчувствительности. При наступлении тяжелой (3–4 ст.) токсической реакции следует отложить введение иксабепилона до ее разрешения или купирования.

При развитии явлений гематологической токсичности иксабепилон не следует вводить, пока абсолютное количество нейтрофилов не превысит 1,5–109/л, а тромбоцитов – 100–109/л. В случае возникновения неприемлемой негематологической токсичности лечение должно быть отложено до ее разрешения или уменьшения степени выраженности.

В случае развития тяжелой (3–4 ст. токсичности) периферической нейропатии длительностью менее семи дней терапию иксабепилоном следует возобновить с редукцией дозы препарата на 20%. Затяжная (≥ 7 дней) 3–4 ст.

токсичность и нейропатия является основанием для отмены лечения иксабепилоном. В тоже время при затяжной нейропатии умеренной выраженности (2 ст., ≥ 7 дней) терапию препаратом следует продолжить с редукцией дозы на 20% до 32 мг/м² [13, 14].

Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%. Аналогичная тактика проводится и при затяжной (4 ст.) нейтропении ($<0,5–109/\text{л}, \geq 7$ дней), фебрильной нейтропении и тяжелой тромбоцитопении ($<25–109/\text{л}$ или $<50–109/\text{л}$ с геморрагическим синдромом). Следует также учитывать необходимость корректировки дозы иксабепилона у пациенток с печеночной недостаточностью.

Для минимизации риска развития реакций гиперчувствительности всем пациенткам перед введением препарата следует проводить премедикацию с использованием блокаторов H1- и H2-гистаминовых рецепторов, например дифенгидрамина 50 мг внутрь в сочетании с ранитидином 150 мг внутрь. В отличие от паклитаксела, при применении иксабепилона рутинное применение глюкокортикоидов не требуется, за исключением случаев наличия в анамнезе реакций гиперчувствительности к иксабепилону. Таким пациенткам следует дополнительно назначать дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно за 30 минут до введения препарата [13, 15, 16].

Иксабепилон в адъювантном режиме

В исследовании TITAN (III фаза) оценивалась эффективность иксабепилона в адъювантном режиме. Дизайн исследования подразумевал разделение пациенток на две группы. Обе группы получали стандартную химиотерапию по схеме АС (60/600 мг/м²) каждые 3 недели (4 курса), затем одной группе назначали иксабепилон в дозе 40 мг/м² каждые 3 недели (4 курса), другой – паклитаксел 80 мг/м² (12 введений). В исследование было включено 614 больных с тройным негативным подтипов опухоли. Как указано выше, всем пациенткам выполнялась радикальная операция с последующей рандомизацией на две группы: АС + иксабепилон (Группа 1) или АС + паклитаксел (Группа 2). Средний возраст пациенток составил 55 лет. Характеристики пациенток были сбалансированы между группами [7].

Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 87,1% в Группе 1 и 84,7% в Группе 2 (HR 0,92; $p=0,70$). Различий в общей выживаемости (OS) выявлено не было: 89,7% в Группе 1 и 89,6% в Группе 2 (HR 1,1; $p=0,71$).

Однако токсичность тяжелой степени отмечалась во второй группе почти в два раза чаще, а преждевременное прекращение терапии составило 15,4% в Группе 2 и 7,5% в Группе 1. Наиболее частой причиной отмены препарата оказалась нейропатия – 56,2% в группе, получавшей паклитаксел, 42,3% – в группе, получавшей иксабепилон. В тоже время достоверных различий в частоте

тяжелой нейропатии отмечено не было (6,3% и 8,2% соответственно). На фоне применения исследуемого препарата чаще отмечалось развитие артрапсий (22,3% и 14,8%) и боли в костях (10,8% и 4,3%). Частота развития гематологической токсичности была одинакова [17].

Таким образом, иксабепилон продемонстрировал равную эффективность и безопасность по сравнению с паклитакселом в адъювантной терапии тройного негативного РМЖ. Однако отсутствие достоверных различий в частоте наступления положительного эффекта не позволило зарегистрировать иксабепилон в адъювантном режиме лечения РМЖ.

Обсуждение

Спектр химиотерапевтических препаратов у больных мРМЖ, резистентных к антрациклином и таксанам, ограничен. В то же время иксабепилон позволяет добиться объективного результата лечения даже у интенсивно предлеченных пациенток, у которых развилась резистентность на фоне использования стандартных схем лечения.

Клинические данные показали, что иксабепилон в большей степени эффективен у больных, ранее получавших лечение.

чение в адъювантном режиме, и в качестве первой или второй линий химиотерапии по поводу мРМЖ.

Комбинация иксабепилона с капецитабином позволяет добиться объективного ответа и стабильного контроля над заболеванием без потери качества жизни. Монотерапия иксабепилоном является ценной терапевтической опцией для пациенток с резистентностью к таксанам, антрациклином и капецитабину, что отражено в рекомендациях ведущих профессиональных сообществ.

Заключение

Таким образом, иксабепилон представляет собой эффективную терапевтическую опцию у пациенток с прогрессированием РМЖ, особенно при резистентности к таксанам, антрациклином и капецитабину. Препарата позволяет улучшить результаты лечения у данной категории пациенток и обладает удовлетворительным профилем безопасности. Периферическая нейропатия является частым побочным эффектом применения иксабепилона, однако в большинстве случаев своевременная коррекция режима дозирования препарата позволяет добиться её быстрого разрешения без риска ухудшения результатов лечения пациенток.

Информация об авторах

Алексей А. Румянцев, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: alexeyumma@gmail.com

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

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-55-60

For citation: Rumyantsev A. A., Ivanov V. G. Ixabepilone in modern therapy of resistant breast cancer. *Malignant Tumours* 2018; 1: 55–60 (In Russ.)

Ixabepilone in modern therapy of resistant breast cancer

A.A. Rumyantsev¹, V.G. Ivanov²

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

² N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

Abstract: Ixabepilone is an epothilone analog, active as a cytotoxic agent due to its ability to stabilize microtubules of tumor cells. Currently ixabepilone is approved for treatment of metastatic breast cancer in patients previously treated with taxanes and anthracyclines. In this article we analyzed existing data about its efficacy in preoperative and adjuvant treatment settings as well as in systemic therapy of metastatic breast cancer. We discussed a role of ixabepilone in contemporary treatment of this disease.

Keywords: ixabepilone, breast cancer, chemotherapy, neuropathy

Information about the authors

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

Vadim G. Ivanov, MD, PhD, Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, e-mail: doctorivanov@msn.com

Литература • References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с.
2. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Параконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндина С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. №4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
3. Bode C. J., Gupta M. L. Jr, Reiff E. A., Suprenant K. A., Georg G. I., Himes R. H. Epothilone and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry*. 2002. Vol. 41. No. 12. P. 3870–3874.
4. Giannakakou P., Gussio R., Nogales E., Downing K. H., Zaharevitz D., Bollbuck B. et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. No. 6. P. 2904–2909.
5. Perez E., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosselman L. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. No. 23. P. 3407–3414.
6. Vahdat L. T., Garcia A. A., Vogel C., Pellegrino C., Lindquist D. L., Iannotti N. et al. Eribulinmesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013. No. 140. P. 341–351.
7. Bunnell C. A., Klimovsky J., Thomas E. Final efficacy results of a phase I/II trial of ixabepilone in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a taxane and an anthracycline (abstract 10511). *J. Clin. Oncol.* 2006. No. 24 (18S). 568s.
8. Thomas E. S., Gomez H. L., Li R. K., Chung H. C., Fein L. E., Chan V. F. et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. No. 33. P. 5210–5217.

9. Sparano J. A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C. et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. No. 20. P. 3256–3263.
10. Rugo H. S., Barry W. T., Moreno-Aspitia A., Lyss A. P., Cirrincione C., Leung E. et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. No. 21. P. 2361–2369.
11. Li J., Ren J., Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2017. Vol. 24. No. 2. P. 171–179.
12. Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A., Conrad B., Aktas B., Denkert C. et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. No. 3. P. 345–356.
13. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИКЗЕМПРА® от 18.10.2016.
14. Valero V. Managing Ixabepilone Adverse Events With Dose Reduction. *Clin. Breast Cancer.* 2013. Vol. 13. No. 1. P. 1–6.
15. Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gomez H., Manikhas A. et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin. Breast Cancer.* 2012. Vol. 12. No. 4. P. 240–246.
16. Durando X., Dalenc F., Abrial C., Mouret-Reynier M. A., Herviou P., Kwiatkowski F. et al. Neurotoxicity as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer treated with ixabepilone as a first-line therapy. *Oncology.* 2015. Vol. 88. No. 3. P. 180–188.
17. Yardley D. A., Arrowsmith E. R., Daniel B. R., Eakle J., Brufsky A., Drosick D. R. et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. [Epub ahead of print].
18. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J. L., Vahdat L. T., Petrakova K. 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 (9769). P. 914–923.
19. Kaufman P. A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E. A., Velikova G. et al. Phase III open-label randomized study of eribulinmesylate 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.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-61-65

Первичные злокачественные новообразования печени: результаты наблюдения за пациентами, поставленными на учет в Свердловской области в 2016 году

В.В. Петкау^{1,2}, Л.А. Шабунина¹, Е.Н. Бессонова^{2,3}¹ ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия³ Свердловский областной гепатологический центр ГУБЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Резюме: В 2016 г. в Свердловской области на учет было поставлено 305 пациентов с диагнозом ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков (код C22 по МКБ10). При этом в единственное в области специализированное онкологическое учреждение были направлены только 123 пациента (40,3%). Из 273 умерших пациентов 251 (91,9%) было проведено патологоанатомическое исследование. Существует превышение смертности над заболеваемостью, что говорит о недоучете больных. Вместе с тем необходимо отметить, что среди поставленных на учет были пациенты с метастазами других солидных опухолей (4,3%). Гепатоцеллюлярная карцинома составляет большинство ЗН печени (81,6%) и диагностируется чаще в возрасте старше 60 лет (78,2%) и в IV стадии (47,9%). Специализированное противоопухолевое лечение назначается недостаточно (лишь у 18,4%), при этом оно позволяет увеличить медиану общей выживаемости до 18 месяцев и более в сравнении с 1,5 месяцами при проведении только симптоматической терапии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, злокачественные новообразования печени, классификации TNM, BCLC, таргетная терапия (сорафениб, регорафениб)

Введение

По экспертной оценке ВОЗ, в 2015 г. в мире выявлено 854 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) печени [1]. Заболеваемость при этом продолжает расти. Так, согласно самому полному на сегодняшний день справочнику с мировой онкологической статистикой «Рак на пяти континентах», в 2007 г. гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимал седьмое место в структуре онкологической заболеваемости и третье – в структуре онкологической летальности, в то время как в 2014 г. – шестое и второе места соответственно [2, 3]. Однако стандартизованные показатели заболеваемости ЗН печени имеют разнонаправленную динамику. С 1990 по 2015 г. рост более чем на 100% отмечен в США, Канаде, странах Европы, Австралии, Новой Зеландии, Филиппинах, Гватемале. При этом показатели Китая и стран Африки снизились на 20% [1].

Рак печени относится к заболеваниям с крайне высокой летальностью. В 2015 г. зарегистрировано 810 000 смертей от данной патологии (9,1% от общего количества причин смерти в связи со злокачественными новообразованиями). Стандартизованные показатели летальности удвоились на Филиппинах, в Молдове и Гватемале и снизились в странах восточной Азии и Африки [1].

Российская Федерация относится к странам со средней заболеваемостью раком печени. В 2015 г. заболеваемость ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков составила 5,52 на 100 тыс. населения, смертность – 6,77.

Удельный вес заболеваемости ЗН печени практически не изменился за 10 лет: в 2005 г. – 1,38% от всех ЗН, в 2015 г. – 1,37%. Удельный вес смертности от ЗН печени вырос: в 2005 г. – 2,94%, в 2015 г. – 3,34% [4]. Обращает на себя внимание превышение смертности над заболеваемостью, низкий процент морфологической верификации (58,1%), большая доля случаев, выявленных посмертно (24,8%), и высокая летальность на первом году (70,1%) [5].

Абсолютное число случаев ЗН печени и грубые показатели неоднозначно отражают реальные тенденции. По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга (включенного в справочник «Рак на пяти континентах»), с 1980 по 2012 г. стандартизованный показатель заболеваемости ЗН печени у мужчин снизился на 8,5%, а у женщин вырос на 5%. С 1999 по 2012 г. смертность от ЗН печени снизилась как у мужчин, так и у женщин, – на 17,2 и 16% соответственно. При этом медиана кумулятивной выживаемости больных раком печени не превышала 3,3 месяца в течение последних 15 лет. За это время в регистре улучшилась информация о гистологических формах: уменьшилось число случаев без указания конкретного гистологического типа [6].

Если в отечественной литературе говорится о недоучете больных с ЗН печени, то медицинские статистики США указывают на избыточный учет. При анализе базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), которая охватывает около 26% граждан США, отмечено, что группу C22 по Международной классификации болезней, помимо первичных опухолей печени (гепатоцеллюлярная

карцинома, холангiocарцинома), составляют вторичные опухоли (метастазы солидных опухолей). Особенно это касается случаев, выявленных посмертно, и случаев без морфологической верификации. Также авторы исследования указывают, что разделение первичного рака печени на типы в зависимости от гистологии выявило рост смертности только от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), но не от холангiocеллюлярного (ХЦР) [7].

В настоящее время в РФ отсутствует единый учет заболеваемости различными гистологическими вариантами ЗН печени. Согласно данным мировой статистики, 85–90% первичных опухолей печени приходится на ГЦР [8, 9]. Российский онкологический регистр учитывает только TNM классификацию ЗН печени. Однако получившие широкое распространение в клинической практике системы стадирования ГЦР (BCLC, CLIP, CUPI и другие) учитывают функциональное состояние печени и выраженность цирроза, а также отражают прогноз. Классификация TNM обладает прогностической значимостью только при I и II стадиях заболевания [10], на которые приходится не более 8–10% всех случаев ЗН печени [4, 5].

Согласно клиническим исследованиям и анализу результатов лечения пациентов в специализированных онкологических учреждениях, пятилетняя общая выживаемость при I–II стадиях составляет 60–80% [11, 12, 13]. При распространенном ГЦР комплексный подход, включающий таргетную терапию такими препаратами, как сорafenib, ленватиниб, регоррафениб, позволяет добиться медианы общей выживаемости более 12 месяцев [13, 14, 15]. На фоне прогресса в лечении, полученном в клинических исследованиях, широкого внедрения методов радиочастотной/микроволновой аблации (РЧА) и трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), таргетной терапии (сорафениб) продолжительность жизни больных с ГЦР, по данным национальных популяционных регистров, постепенно увеличивается и в ряде стран превышает 30 месяцев [16, 17].

Цель исследования

Цель данного исследования состоит в следующем: выяснить, существует ли избыточная постановка пациентов с ЗН печени на учет; оценить удельный вес различных гистологических форм; изучить общую выживаемость у пациентов с ЗН печени, получающих консультации и медицинскую помощь в специализированных онкологических учреждениях Свердловской области.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены: данные Канцер-регистра Свердловской области; амбулаторные карты и истории болезни всех пациентов, поставленных на учет с ЗН печени

в 2016 г.; записи районных онкологов в областной медицинской информационной системе ОНКОР; записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос».

Результаты и их обсуждение

У практикующего онколога часто складывается впечатление о первичных опухолях печени, как о редком заболевании. Это в первую очередь связано с тем, что не все пациенты доходят до специализированных онкологических учреждений, а во-вторую – с тем, что решение об отказе в специализированном лечении принимается одним специалистом. Лишь небольшое число пациентов получает лечение и находится под наблюдением онкологов длительное время.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Свердловской области № 91-п от 28 января 2016 г. «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология» все пациенты (жители Екатеринбурга и Свердловской области) с диагнозом «злокачественное новообразование печени» должны направляться в Свердловский областной онкологический диспансер (СООД) для формирования плана лечения. Однако не все пациенты получают консультации в СООД. Так, в 2016 г. на учет было поставлено 305 пациентов с диагнозом ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков (код C22 по МКБ10). При этом в СООД были направлены только 123 пациента (40,3%), 56 больным районный онколог самостоятельно рекомендовал симптоматическую терапию. В 120 случаях диагноз был установлен посмертно на основании вскрытия. Аутопсия при данной патологии выполняется достаточно часто: из 273 умерших пациентов патологоанатомическое исследование было выполнено в 251 (91,9%) случае.

Существует мнение, что под кодом C22 часто значатся больные с метастазами в печень других солидных опухолей. В нашем исследовании при изучении медицинской документации всех пациентов, поставленных на учет с первичными опухолями печени, смена диагноза на другой код МКБ произошла в 13 случаях (4,3%). Распределение больных с ЗН печени по гистологическим вариантам было следующим: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – 261 случай (89,4%), холангiocарцинома (ХК) – 31 (10,6%). Прижизненная морфологическая верификация (цитология или гистология) была получена у 52 больных: ГЦК – 39 случаев (75%), ХК – 13 (25%). В остальных случаях результат получен после аутопсии.

Демографические данные ГЦК: мужчины – 153 (58,6%) случая, женщины – 108 (41,4%). Возраст: от 16 до 92 лет. Пик заболеваемости у мужчин пришелся на возраст от 65 до 70 лет, у женщин – от 75 до 80 лет. Больные старше 60 лет составили 78,2%. Распределение ГЦК по стадиям:

I – 1, II – 11, III – 24, IV – 125, неизвестно – 100 случаев. Большинство пациентов обратились с распространенными формами и с наличием отдаленных метастазов.

Причинами того обстоятельства, что только два из пяти пациентов с ГЦК доходят до специализированного учреждения, являются, во-первых, запущенность опухолевого процесса на момент первого обращения, а во-вторых, выраженность сопутствующей патологии, которая часто является причиной онкологического процесса. Это цирроз различной этиологии: вирусной, алкогольной и все более распространяющейся алиментарной. Получить данные о наличии гепатита или цирроза удалось у 91 больного с ГЦК, у которых диагноз был установлен при жизни. Вирусный гепатит В был у выявлен 7 пациентов (7,7%), вирусный гепатит С – у 18 (19,8%), цирроз – у 33 (36,3%).

Диагноз ГЦК при жизни был установлен у 141 больного. На симптоматическое лечение были направлены 115 пациентов (81,6%); из них на лечение районным онкологом – 50 человек, онкологами диспансера – 65. Медиана общей выживаемости при направлении на симптоматическую терапию (независимо от того, кто направил) составила 1,5 месяца. Одногодичная общая выживаемость – 11,3%.

Несмотря на то что в СООД применяются как хирургические методы лечения, так и РЧА и ТАХЭ, специализированное противоопухолевое лечение получили только 26 (18,4%) пациентов, из них 6 – хирургическое лечение, 3 – РЧА, 10 – ТАХЭ, 5 – химиотерапию (ХТ), 4 – сорафениб (в двух случаях после ТАХЭ). При медиане наблюдения 18 месяцев живы 14 из 26 пациентов. Все больные, получавшие ХТ (стадия BCCLC B), умерли в течение 8 месяцев с момента постановки диагноза. Обращает на себя внимание низкая доступность сорафениба. Даже только в группе больных, которым проводилось специализированное лечение, исходя из стадии заболевания сорафениб можно было назначить 19 пациентам.

В сравнении с данными, полученными в ходе исследования BRIDGE из 42 центров 14-ти стран Америки, Европы и Азии, где назначение симптоматической терапии даже в стадии BCCLC D не превышало 40%, а медиана общей выживаемости составила от 23 до 60 месяцев, наши результаты говорят о недостаточно активной тактике в отношении больных с ГЦК.

Демографические данные ХК: мужчины – 15 (48,4%), женщины – 16 (51,6%) случаев. Возраст: от 41 до 90 лет. Больные старше 60 лет составили 67,7%. Распределение ХК по стадиям: I – 0, II – 6, III – 6, IV – 13, неизвестно – 6 случаев.

Диагноз ХК при жизни был установлен у 25 человек. Специализированное лечение получили 11 больных: шестерым проведена операция и ХТ, двум – лучевая терапия и ХТ, трем – только ХТ. Шесть из 11 пациентов живы более 12 месяцев. В случае проведения только симптоматической терапии (14 больных) медиана общей выживаемости составила 6,3 месяца.

Выводы

Заболеваемость ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков в Свердловской области находится на уровне показателей по Российской Федерации в целом. Существует превышение смертности над заболеваемостью, что говорит о недоучете больных. Вместе с тем среди поставленных на учет были пациенты с метастазами других солидных опухолей (4,3%). ГЦК составляет большинство ЗН печени (81,6%) и диагностируется чаще в возрасте старше 60 лет (78,2%) и в IV стадии (47,9%). Специализированное противоопухолевое лечение назначается недостаточно (лишь в 18,4% случаев), при этом оно позволяет увеличить медиану общей выживаемости на 18 месяцев и более в сравнении с 1,5 месяцами при проведении только симптоматической терапии.

Информация об авторах

Владислав В. Петкау, к. м. н., зав. поликлиникой, ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Любовь А. Шабунина, зав. организационно-методическим отделом, ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Елена Н. Бессонова, д. м. н., руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГУБЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; доцент кафедры терапии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-61-65

For citation: Petkau V. V, Shabunina L. A., Bessonova E. N. Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016. *Malignant Tumours* 2018; 1: 61–65 (In Russ.)

Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016

V. V. Petkau^{1,2}, L. A. Shabunina¹, E. N. Bessonova^{2,3}

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary", Ekaterinburg, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

³ Sverdlovsk Regional Hepatological Center on the base of State Budgetary Health Care Institution "Sverdlovsk Regional Hospital №1", Ekaterinburg, Russia

Abstract: 305 patients with primary malignant tumors of liver and bile-ducts (C22 according to ICD) were registered in Sverdlovsk Region in 2016. Only 123 of them (40.3%) got consultation in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. Autopsy was performed in 251 cases (91.9% of deceased patients). On the one hand the exceeding of mortality over morbidity point out the failure of cases registration, on the other hand patients with another type of tumors were identified among the registered ones (4.3%). The majority of liver primary tumors are presented by hepatocellular carcinoma (81.6%). It is usually diagnosed at the age of 60 and older (78.2%) and stage IV (47.9%). Specialized anticancer treatment is not enough provided (just in 18.4% cases). It gives an opportunity to increase the median survival up to 18 months comparing with 1.5 months on best supportive care.

Keywords: hepatocellular carcinoma, malignant tumors of liver, TNM, BCLC classifications, target therapy (sorafenib, regorafenib)

Information about the authors

Vladislav V. Petkau, MD, PhD Med, Head of the Outpatient Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary"; Associate professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Lubov A. Shabunina, Head of the Organizational and Methodical Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary"

Elena N. Bessonova, MD, DSc Med, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center on the base of State Budgetary Health Care Institution "Sverdlovsk Regional Hospital №1"; Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Advanced Training and Retraining Faculty, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Литература • References

1. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3 (12). P. 1683–1691.
2. Forman D., Bray F., Brewster D. H. et al. Cancer incidence in five continents. Volume X. International Agency for Research on Cancer. Sci. Publ. №164. Lyon, France, 2014. 1365 p.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 136. P. E359–E386.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V.,

- Petrova G. V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Moscow: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).
6. Мерабишвили М. Н., Мерабишвили Э. Н., Чепик О. Ф. Эпидемиология рака печени. Эпидемиология, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. 2015. №2. С. 5–14. [Merabishvili M. N., Merabishvili E. N., Chepik O. F. Epidemiologiya raka pecheni. Epidemiologiya, smertnost', dinamika histologicheskoy struktury. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2015. No. 2. P. 5-14. (In Russ.)].
 7. Polednak A. P. Using cancer registries to assess the accuracy of primary liver or intrahepatic bile duct cancer as the underlying cause of death, 1999-2010. J. Registry Manag. 2013. Vol. 40 (4). P. 168–175.
 8. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. P. 7-30.
 9. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. P. 87-108.
 10. Бредер В. В., Патютко Ю. И., Перегудова М. В. и др. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUP1, CLIP и BCLC в Российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина // Злокачественные опухоли. 2016. №2. С. 28–36. [Breder V. V., Patyutko Yu. I., Peregudova M. V. et al. Sravnitel'nyy analiz sovremennykh sistem stadirovaniya hepatotsellyulyarnogo raka – TNM/AJCC, CUP1, CLIP i BCLC v Rossiyskoy onkologicheskoy praktike. Opty Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N. N. Blokhina. Zlokachestvennye opukholi. 2016. No. 2. P. 28-36. (In Russ.)].
 11. Патютко Ю. И., Пылев А. Л., Сагайдак И. В. и др. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15. №3. С. 39–47. [Patyutko Yu. I., Pylev A. L., Sagaydak I. V. et al. Desyatiletnyaya vyzhivaemost' bol'nykh zlokachestvennymi opukholami pecheni posle khirurgicheskogo lecheniya. Annaly khirurgicheskoy hepatologii. 2010. Vol. 15. No. 3. P. 39-47. (In Russ.)].
 12. Вишневский В. А., Ефанов М. Г., Икрамов Р. З. и др. Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение // Доказательная гастроэнтерология. 2013. №2. С. 38–47. [Vishnevskiy V. A., Efanov M. G., Ikramov R. Z. et al. Opukholi pecheni: diagnostika i khirurgicheskoe lechenie. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2013. No. 2. P. 38-47. (In Russ.)].
 13. Bruix J., Gores G. J., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. Gut. 2014. Vol. 63. P. 844-855.
 14. Knox J. J., Cleary S. P., Dawson L. A. Localized and Systemic Approaches to Treating Hepatocellular Carcinoma. J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 1835–1844.
 15. Бредер В. В., Лактионов К. К., Давыдов М. М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения // Медицинский совет. 2017. №14. С. 11–23. [Breder V. V., Laktionov K. K., Davyдов M. M. Lekarstvennoe lechenie hepatotsellyulyarnogo raka: prakticheskie voprosy i resheniya. Meditsinskiy sovet. 2017. No. 14. P. 11-23. (In Russ.)].
 16. Wang S., Sun H., Xie Z. et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and disparities by age, race, and socioeconomic status by decade, 1983–2012. Oncotarget. 2016. Vol. 7. No. 37. P. 59820-59833.
 17. Park J. W., Chen M., Colombo M. et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study. Liver International. 2015. Vol. 35 (9). P. 2155-2166.

DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-1-66-70

Метастазирование adenокарциномы желудка в тело и шейку матки. Клинический случай

А. Э. Протасова^{1,2,4,5}, И. В. Семенова², Г. А. Раскин^{1,3}, М. С. Мухина³, Н. С. Кузьмина², Р. В. Орлова^{1,6}¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия² ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия⁶ Клиническая больница №122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: protasova1966@yandex.ru

Резюме: Комплексный подход и качественный морфологический анализ являются важными условиями своевременной постановки диагноза и выработки тактики патогенетического лечения онкологических больных. Данный клинический случай демонстрирует мультимодальный подход к дифференциальной диагностике метастатического опухолевого процесса. Благодаря онкологической настороженности, клиническим данным, качественному морфологическому исследованию и тестовому взаимодействию всех участников мультидисциплинарной команды был диагностирован метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в шейку матки, что позволило оптимизировать лечение больной.

Ключевые слова: рак желудка, тело и шейка матки, метастазирование adenокарциномы в шейку матки, гистологическое исследование, иммуногистохимический анализ

Введение

В мире рак желудка (РЖ) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости, уступая опухолям легкого, молочной железы и толстой кишки. Ежегодно РЖ заболевает около одного миллиона человек.

В России на долю РЖ среди всех злокачественных опухолей приходится 6,4%, а ежегодно регистрируют около 39 тыс. новых случаев и более 34 тыс. смертей от данного заболевания.

РЖ характеризуется плохим прогнозом. Показатели общей 5-летней выживаемости не превышают 20%, что связано не только с патогенетическими характеристиками опухоли, но и с поздней диагностикой. Показатель несвоевременной диагностики РЖ в нашей стране составляет 40,4%.

Женщины болеют реже. Стандартизованные показатели заболеваемости РЖ среди женского населения в мире – 10 случаев на 100 000 человек в год. В структуре общей онкологической заболеваемости женского населения на РЖ приходится 5,2% случаев. Средний возраст женщин, заболевших РЖ, составляет 69,1 лет. Пик заболеваемости регистрируется в возрастных группах 60–70 лет. В группах 30–59 лет удельный вес РЖ составляет чуть больше 5% (5,2%).

По гистологическому строению в 90% случаев РЖ представлен adenокарциномой, подразделяющейся на кишечный (дифференцированный) и диффузный (недифференцированный) гистологические подтипы (классификация (Lauren, 1965)). Выделяют: папиллярную, тубулярную, мицинозную, перстневидно-клеточную гистологические

формы. Перстневидноклеточная опухоль является редким морфологическим типом РЖ. Она отличается агрессивностью, склонностью к диффузному росту и плохим ответом на лечение.

В диагностике РЖ основным методом является видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭФГДС), позволяющая непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и выполнить биопсию с последующей морфологической верификацией. Чувствительность и специфичность ВЭФГДС при РЖ превышает 90%.

В случаях диффузно-инфильтративной формы РЖ полипозиционное рентгеноконтрастное исследование позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность стеноэза. Рентгенологическое исследование обладает высокой чувствительностью и специфичностью, когда из-за подслизистого роста опухоли результаты ВЭФГДС и биопсии могут быть отрицательными.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз РЖ, как и большинства других злокачественных опухолей, является степень распространенности заболевания на момент диагностики.

Наиболее часто метастазирование РЖ происходит в печень, по ходу воротной вены. Возможны метастазы в легкие и другие органы (почки, кости, головной мозг, реже в надпочечники и поджелудочную железу) – гематогенным путем.

При лимфогенном пути метастазы РЖ обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах: по ходу левой

и правой желудочных артерий, правой и левой желудочно-сальниковых, селезеночной – регионарных узлах первого этапа лимфооттока; чревных узлах (второго этапа лимфооттока); параворотальных, паракавальных и других.

Выделяют специфические формы лимфогенного метастазирования: Метастазы Вирхова («Вирховские узлы») – поражение лимфатических узлов левой надключичной области, между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы; Метастазы Шницлера – в параректальные лимфоузлы; Метастазы Айриша – в подмышечные лимфоузлы; Метастаз сестры Марии Джозеф – в пупок по ходу круглой связки печени; Метастазы Кру肯берга – в яичники.

В данном клиническом примере описано метастазирование перстневидно-клеточного РЖ в шейку матки, что является казуистическим случаем и требует онкологической настороженности и мультидисциплинарного подхода в диагностическом поиске и основных методах обследования больных.

Клинический пример

Пациентка А. 42 лет, обратилась к гинекологу в апреле 2017 г. с жалобами на тянувшие боли в нижних отделах живота и подъем температуры тела до 38 °C.

Гинекологический анамнез: менархе с 14 лет. Менструальный цикл регулярный по 29 дней, продолжительность 5–7 дней. Всего беременностей – три. Роды – одни (срочные в 1995 г.). Аборт – один в 1998 г., без видимых осложнений. Выкидыши – один, на сроке беременности 9/10 недель в 2001 г., причина не установлена. Гинекологические заболевания: эктропион шейки матки; лейомиома матки, соответствующая 5/6 неделям беременности с 2004 г. без тенденции к росту. Однако по данным УЗИ органов малого таза, выполненном при обращении пациентки, отмечено значительное увеличение размеров матки до 86×116×91 мм, что соответствует 11–12 неделям беременности.

Сопутствующие заболевания: с 2000 г. – язвенная болезнь желудка, хронический гастродуоденит, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Последнее обследование желудка методом видеодоэндоскопии (ВЭГДС) выполнено в октябре 2016 г. на фоне появления болей в эпигастральной области с заключением: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эндоскопическая картина хронического гастродуоденита. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Биопсия не проводилась.

По данным клинико-лабораторного обследования отмечено увеличение уровня онкомаркеров СА-125 до 128,3 ЕД/мл (референсные значения 0–35 ЕД/мл); НЕ 4–25,2 пмоль/л (норма для возрастной группы 40–49 лет – до 76,2 пмоль/л). Клинический анализ крови – без признаков анемии: гемоглобин – 127 г/л; СОЭ – 27 мм/ч.

При гинекологическом осмотре, помимо размеров матки (до 12 недель беременности), обращала на себя внимание бочкообразная форма шейки матки, ее плотная консистенция и увеличение в верхней трети. Своды свободные. Паховые лимфатические узлы не увеличены. Цитологическое исследование экто- и эндоцервика методом жидкостной цитологии не выявило клеточной атипии и соответствовало возрастной норме и секреторной фазе менструального цикла.

Установлен диагноз: многоузловая лейомиома матки (рост узла). Новообразование шейки матки?

Пациентка проконсультирована онкогинекологом, рекомендована магниторезонансная томография (МРТ) органов малого таза, что и было произведено и получено заключение о наличии только признаков лейомиомы матки без патологического изменения структуры шейки матки.

Выполнена диагностическая гистероскопия, фракционный кюретаж, биопсия шейки матки с целью верификации диагноза.

Гистологическое исследование биоптата шейки матки: полиповидный фрагмент фиброзной ткани, покрытый многослойным плоским эпителием типового строения, в строме которого единичные комплексы железистого рака (метастаз?).

При пересмотре гистологических препаратов в онкологической патологоанатомической лаборатории и выполнении иммуногистохимического исследования установлено, что иммунофенотип опухоли и гистоструктура соответствуют метастазу аденокарциномы желудочного типа в тело матки и шейку матки (рис. 1а), так как опухоль экспрессировала *cdx2* (рис. 1б) и была негативна на рецепторы к эстрогенам (рис. 1в).

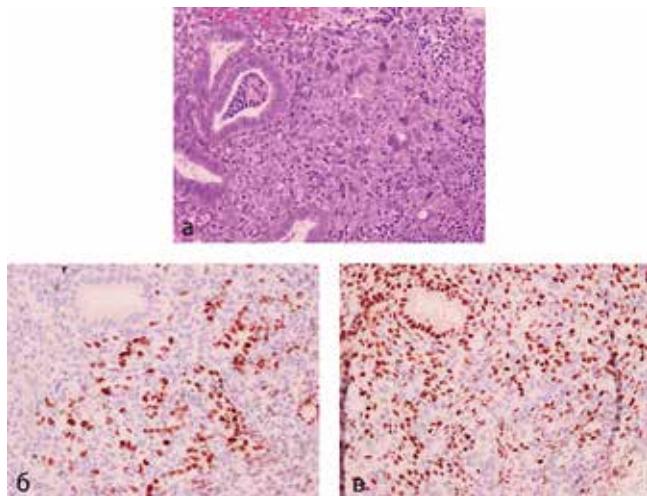


Рисунок 1. Метастаз аденокарциномы желудочного типа в эндометрий: видны атипичные, плохо сформированные железы аденокарциномы (а), позитивные на *cdx2* (б – коричневое окрашивание ядер опухоли и негативные синие ядра стромы и желез эндометрия), негативные на рецепторы к эстрогенам (в – негативная реакция в опухоли, коричневое окрашивание стромы и желез эндометрия), Х 400

Таблица 1. Иммунофенотип аденокарциномы эндометрия, шейки матки, желудка

Название маркера	Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия	Аденокарцинома шейки матки обычного типа	Аденокарцинома желудка	Настоящее наблюдение
Рецепторы к эстрогенам	Позитив	Негатив	Негатив	Негатив
Рецепторы к прогестеронам	Позитив	Негатив	Негатив	Негатив
Cd _x 2	Негатив	Негатив	Часто позитив	Позитив
CK7	Позитив	Позитив	Позитив	Позитив
CK20	Негатив	Негатив	Часто позитив	Позитив

В табл. 1 представлены основные иммуногистохимические характеристики аденокарциномы эндометрия, шейки матки, желудка.

Пациентке выполнено повторно ФЭГДС и мультифокальная биопсия визуально неизмененных участков слизистой желудка с целью выявления первичного опухолевого очага, гистологическое исследование которых верифицировало низкодифференцированную аденокарциному желудка (рис. 2) с инфильтративным ростом и изъязвлением.

По результатам дополнительных методов обследования – компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости, МРТ головного мозга – других очагов отдаленного метастазирования выявлено не было.

Установлен заключительный диагноз: рак желудка TxNxM1 – IV стадия. Метастаз в тело и шейку матки.

По решению онкологической комиссии, пациентке назначена паллиативная химиотерапия по схеме Доцетаксел 50 мг/м²; Оксалиплатин 85 мг/м²; Фторурацил 2 600 мг/м². Проведено четыре цикла полихимиотерапии с эффектом частичного регресса. Больная продолжает лечение.

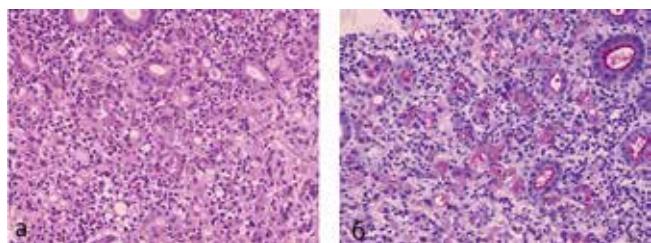


Рисунок 2. Низкодифференцированная аденокарцинома желудка (а), PAS-позитивная (б – данная реакция выявляет слизь, что является доказательством аденоидной природы опухоли), X 400

Заключение

Данный клинический случай представлен с целью повышения онкологической настороженности врачей смежных специальностей и необходимости мультидисциплинарного подхода к обследованию пациентов, проведения морфологической верификации диагноза, оценки распространенности опухолевого процесса и последующем выборе тактики лечения.

Информация об авторах

Анна Э. Протасова, д. м. н., профессор кафедры онкологии СПбГУ; профессор кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; руководитель Центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР»,
e-mail: protasova1966@yandex.ru

Ирина В. Семенова, врач акушер-гинеколог ООО «АВА-ПЕТЕР», e-mail: uvarova.doc@gmail.com

Григорий А. Раскин, д. м. н., руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр Радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава РФ; профессор кафедры онкологии СПбГУ, e-mail: rasking@list.ru

Марина С. Мухина, к. м. н., с. н. с. ФГБУ «Российский научный центр Радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, e-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Наталья С. Кузьмина, заведующая гинекологическим отделением ООО «АВА-ПЕТЕР», e-mail: dok.kuzmina@gm

Рашита В. Орлова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии СПбГУ; руководитель Специализированного центра онкологии, главный онколог Клинической больницы № 122 им. Л. Г. Соколова, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-1-66-70

For citation: Protasova A. E., Semenova I. V., Raskin G. A., Mukhina M. S., Kuzmina N. S. et al. Metastasis of gastric adenocarcinoma in the endometrium and the cervix. Clinical case. Malignant Tumours 2018; 1: 66–70 (In Russ.)

Metastasis of gastric adenocarcinoma in the endometrium and the cervix. Clinical case

A. E. Protasova^{1,2,4,5}, I. V. Semenova², G. A. Raskin^{1,3}, M. S. Mukhina³, N. S. Kuzmina⁴, R. V. Orlova^{1,6}

¹ Saint Petersburg State University, Russia

² OOO «AVA-PETER», St. Petersburg, Russia

³ Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁵ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

⁶ L. G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg, Russia

Abstract: Comprehensive approach and a highly qualified morphological analysis are important conditions for timely diagnosis and development of tactics of pathogenetic treatment of cancer patients. This clinical case demonstrates a multimodal approach to the differential diagnosis of metastatic cancer. Due to oncological alertness, the clinical data, qualitative morphological study and close cooperation of all participants in a multidisciplinary group a metastasis of the gastric signet-ring cell carcinoma was diagnosed in the cervix, allowing to optimize treatment of the patient.

Keywords: gastric cancer, cervix, metastasis of adenocarcinoma in the cervix, histological examination, immunohistochemical analysis

Information about the authors

Anna E. Protasova, MD, Dsc Med, Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre; Head of the Center of Oncology OOO «AVA-PETER», e-mail: protasova1966@yandex.ru

Irina V. Semenova, obstetrician-gynecologist, OOO «AVA-PETER», e-mail: uvarova.doc@gmail.com

Grigory A. Raskin, MD, DSc Med, Head of the Department of Pathological Anatomy, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov; Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, e-mail: rasking@list.ru

Marina S. Mukhina, MD PhD Med, Senior Researcher, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, e-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Natalya S. Kuzmina, Head of the Gynecological Department, OOO «AVA-PETER», e-mail: dok.kuzmina@gm.ru

Rashida V. Orlova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Head of the Specialized center of Oncology, Chief Oncologist of the L. G. Sokolov Memorial Hospital №122, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Литература • References

1. Бесова Н. С., Бяхов М. Ю., Горбунова В. А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. Москва, 2014. 22 с. [Besova N. S., Byakhov M. Yu., Gorbunova V. A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom zheludka. Moscow, 2014. 22 p. (In Russ.)].
2. Barber M., Fitzgerald R. C., Caldas C. Familial gastric cancer aetiology and pathogenesis. Best Pract. Res. Clin. Gastroen. terol. 2006. P. 721734.
3. Bernstein C., Bernstein H., Payne C. M., Dvorak K., Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers. Cancer Lett. 2008. Vol. 260. P. 110.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году/под редакцией А.Д. Карпина, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Sostoyanie

- onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Eds. A. D. Karpin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2016. 236 p. (In Rus.)].
5. Parkin D. M. International variation. *Oncogene*. 2004. Vol. 23. P. 63296340.
 6. Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55 (2). P. 74–108.
 7. Имянитов Е. И. Эпидемиология и биология рака желудка. *Практическая онкология*. 2009. Т. 10. №1. С. 1–7. [Imyanitov E. I. Epidemiologiya i biologiya raka zheludka. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009. Vol. 10. No. 1. P. 1–7. (In Russ.)].
 8. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А. Д. Карпина, В. В. Старицкого, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') Eds. A. D. Karpin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2016. 250 p. (In Rus.)].
 9. Park D. I., Yun J. W., Park J. H., Oh S. J., Kim H. J., Cho Y. K., Sohn C. I., Jeon W. K., Kim B. I., Yoo C. H., Son B. H., Cho E. Y., Chae S. W., Kim E. J., Sohn J. H., Ryu S. H., Sepulveda A. R. HER2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. P. 1371–1379.
 10. Smyth E. C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27. Suppl. 5. P. v38 – v49. doi:10.1093/annonc/mdw350.
 11. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/под ред. В. М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. 456 с. [Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholey (RUSSCO). Ed. V. M. Moiseenko. Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiyskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii", 2015. 456 p. (In Russ.)].
 12. He X.-K., Sun L.-M. The increasing trend in the incidence of gastric cancer in the young population, not only in young Hispanic men. *Gastric Cancer*. 2017. Vol. 20. P. 1010.
 13. Cavallo J. Classifying Gastric Cancers by Subtype May Provide Tailored Treatment Options. ASCO-POST. Last updated 27.07.2017.
 14. Huang Q., Shi J., Feng A. et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System. *Mod Patho.* 2011. Vol. 24. P. 138–146.
 15. Sano T., Coit D. G., Kim H. H. et al. Gastric Cancer. 2017. Vol. 20. P. 217. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0601-9>.

Иммуноопосредованная энцефалопатия на фоне эффективной терапии аденокарциномы легкого анти-PD-1. Клиническое наблюдение

Д.И. Юдин¹, К.К. Лактионов¹, А.К. Аллахвердиев¹, К.А. Саранцева¹, Г.А. Ткаченко¹, И.Э. Мусаев², В.В. Бредер¹, Е.В. Рeutова¹, М.С. Ардзинба¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Резюме: В настоящий момент во всем мире растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, включая ниволумаб. Вместе с тем растет и вероятность встретиться в клинической практике с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, в том числе достаточно редкими. Приводится клиническое наблюдение высокоеффективного лечения ниволумабом больной метастатическим немелкоклеточным раком легкого с полным клиническим и рентгенологическим эффектом, осложнившегося иммуноопосредованной энцефалопатией 3 степени.

Ключевые слова: ниволумаб, немелкоклеточный рак легкого, PD-1, антиPD-1

Введение

В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано, прежде всего, с эффективностью ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1 препаратов). Вместе с тем применение данной группы лекарственных средств может сопровождаться развитием одного из вариантов или целого комплекса нежелательных явлений, которые на основании возможной причинно-следственной связи с лечением классифицируются как иммуноопосредованные, возникающие из-за неконтролируемой и неизбирательной блокады механизмов функциональной регуляции выраженности реакции иммунной системы на любое повреждение. При этом аутоиммунное поражение может коснуться любого органа и системы [1].

Ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирующее один из основных механизмов ускользания опухолевой клетки от иммунного надзора: взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Препарат был зарегистрирован для лечения немелкоклеточного рака легкого, в том числе и в России в 2016 г., на основании результатов двух рандомизированных многоцентровых исследований 3 фазы у пациентов с плоскоклеточным (CheckMate-017) и неплоскоклеточным (CheckMate-057) раком легкого IV стадии, доказавших его большую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией [2, 3].

В исследовании CheckMate-017 и CheckMate-057 нежелательные явления 3 и 4 степеней возникали соответственно у 7% и 11% пациентов, получавших ниволумаб, и у 55% и 54% пациентов, получавших доцетаксел [2, 3].

Опыт применения ниволумаба в отделении клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

(76 предлеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого) также подтвердил эффективность и безопасность данного препарата. Иммуно-опосредованные нежелательные явления развивались у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие НЯ 3–4 степени. Прекращение лечения в связи с нежелательным явлением потребовалось в 7,9% случаев [4]. Одним из редких случаев нежелательных явлений, встреченных нами, стала иммуно-опосредованная энцефалопатия.

Клинический случай

В апреле 2014 г. у некурящей пациентки 32 лет был выявлен центральный рак левого легкого с поражением ипси- и контрлатеральных лимфоузлов средостения Т3N3M0 IIIB стадии (аденокарцинома, без активирующей мутации гена EGFR, транслокации ALK, ROS1). По данным КТ от апреля 2014 г. в переднем средостении и верхней доле левого легкого определялся опухолевый конгломерат до 8,2–10,5 см, увеличенные правые паракстernalные и трахео-бронхиальные лимфоузлы. В мае – августе 2014 г. больной было проведено три курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²», наилучший эффект – стабилизация. С сентября 2014 по январь 2015 г. проведено пять курсов химиотерапии по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² 1-й и 8-й день + карбоплатин AUC5», после пятого курса зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде роста контрольных очагов в средостении. С февраля по апрель 2015 г. проведено четыре курса химиотерапии по схеме «пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC5» с наилучшим эффектом – стабилизация. В мае 2015 г. зарегистрировано дальнейшее прогрессирование

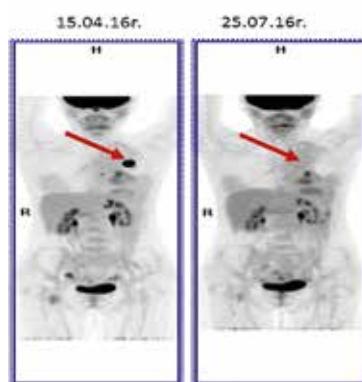


Рисунок 1. Выраженный противоопухолевый эффект на терапии рефрактерной аденокарциномы легкого ниволумабом 3 мг/кг каждые две недели

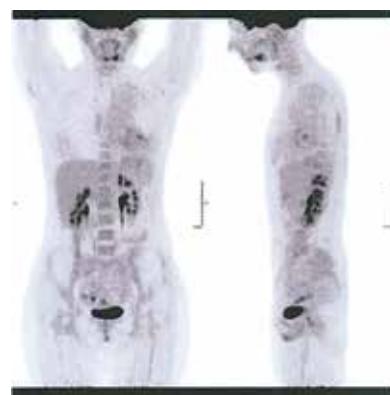
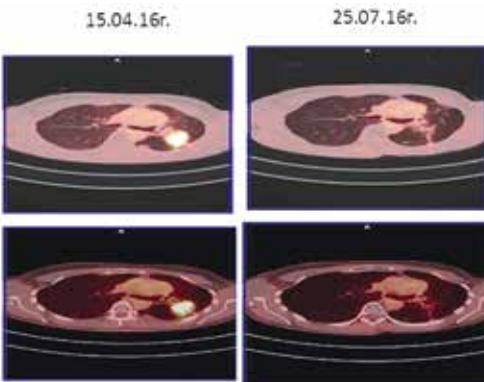


Рисунок 2. Результаты ПЭТ/КТ от марта 2016 г.

заболевания в виде роста образования в верхней доле левого легкого до 7,3–7,1 см (ранее 5,3–6,8 см), конгломерат увеличенных лимфоузлов в средостении – без динамики. Для консультации пациентка направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Учитывая, что заболевание прогрессировало локально с июня по июль 2015 г., в два этапа проведен курс дистанционной лучевой терапии: первый этап – в режиме стандартного фракционирования 2D на область лимфоузлов средостения и верхнюю долю левого легкого (РОД 2 Гр, СОД 44 Гр); второй этап – в режиме 3DCRT на образование верхней доли левого легкого (РОД 2 Гр, СОД 60 Гр). Лечение пациентка перенесла удовлетворительно, без значимых осложнений. Отмечалось сокращение контрольных очагов.

В ноябре 2015 г. по данным ПЭТ/КТ отмечен рост образования в верхней доле левого легкого, появление новых очагов в области переднего синуса левой плевральной полости. В поисках возможных механизмов резистентности в марте 2016 г. выполнена диагностическая торакоскопия с удалением одного из новых метастатических очагов в переднем средостении. При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого материала (метастаз) активирующей мутации гена EGFR, транслокации ALK, ROS1 не выявлено.

В мае 2016 г. пациентка начала получать терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг (в/в инфузия 60 мин.) раз в две недели в рамках экспериментальной программы адресной помощи. После начала терапии ниволумабом была получена дополнительная информация из университетской клиники г. Кельна: подтверждено отсутствие какой-либо активирующей мутации, а при иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия PD-L1 в 100% опухолевых клеток. Уже в июле 2016 г. (после трех введений препарата) отмечен выраженный клинический эффект; рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект (–82%), а по данным ПЭТ/КТ активная опухолевая ткань не определялась (рис. 1).

В сентябре 2016 г. на фоне грубых фиброзных изменений в левом легком опухоль также перестала определяться, зафиксирован полный эффект по данным КТ.

Через 10 месяцев (17 курсов терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг) на фоне сохраняющегося полного рентгенологического эффекта и отсутствия активной опухолевой ткани по данным ПЭТ/КТ (рис. 2) у пациентки внезапно появились раздражительность, головные боли в лобной и височно-затылочной областях, постоянное головокружение, световые мерцания в глазах, шаткость походки и страх падения при ходьбе. По шкале VAS (визуальная аналоговая шкала) данные симптомы оценивались пациенткой в 8 баллов.

Результаты общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ТТГ, св. Т3/Т4 не показали клинически значимых изменений. При неоднократных МРТ головного мозга с контрастированием органической патологии не выявлено. Пациентка осмотрена неврологом: клиническая картина была расценена как иммуно-опосредованная энцефалопатия второй степени.

Иммунотерапия была приостановлена, назначен дексаметазон в дозе 4 мг в сутки. Через три недели состояние пациентки оставалось без выраженной динамики, терапия глюкокортикоидами была прекращена. Нежелательное явление было расценено как иммуно-опосредованная энцефалопатия третьей степени. По настоянию больной от продолжения приема глюкокортикоидов и проведения иммунотерапии решено было отказаться. Состояние пациентки постепенно улучшалось, и через пять месяцев признаки энцефалопатии полностью исчезли без дополнительного лечения.

В январе 2018 г.: у пациентки нет активных жалоб и сохраняется полный клинический и рентгенологический эффект лечения рака легкого. Лишь крайне редко – при резкой смене погоды, с повышением влажности воздуха – у нее отмечается кратковременные головные боли (по шкале VAS – 3 балла), не требующие медикаментозной терапии.

Общее время наблюдения после начала иммунотерапии ниволумабом составило 21 месяц (после иммунотерапии – 11 месяцев).

Таблица 1. Отобранные клинические случаи нейротоксичности при монотерапии ниволумабом

Автор/Диагноз	иНЯ	Количество циклов до иНЯ	Лечение	Иммунотерапия остановлена	Исход
Kao et al., 2017 [5]					
Мезотелиома	Ассиметрическая сосудистая нейропатия	5	Метилпреднизолон (1000 мг внутривенно) 5 дней, преднизолон (60 мг в день), со снижением дозы 3 недели	да	улучшение
Лейомиосаркома	Билатеральная ядерная офтальмоплегия	3	ГКС (доза неизвестна) 1 неделя	нет	улучшение
НМРЛ	Головная боль	14	Дексаметазон (4 мг в день) 1 неделя	нет	улучшение
Larkin et al., 2017 [6]					
Меланома	Энцефалит	4	ГКС после наступления иНЯ не назначались	да	смерть
Richard et al., 2017 [7]					
НМРЛ	Энцефалит	1	Метилпреднизолон (внутривенно) 5 дней	да	улучшение
Spain et al., 2016 [8]					
Меланома	Нейропатия диафрагмального нерва (респираторные расстройства)	5	Метилпреднизолон (1,5 мг/кг в день) 5 дней, курс иммуноглобулина, перевод на пероральный ГКС (лечение в течении месяца)	да	улучшение
Tanaka et al., 2016 [9]					
Меланома	Демиелинизирующая полирадикулонейропатия	1	Курс иммуноглобулина, 5 дней; преднизолон 1 мг/кг в день более полугода	да	улучшение
Zimmer et al., 2016 [10]					
Меланома	Менинго-радикулит (мышечная слабость и боль при движении)	4	Дексаметазон 4 мг 4 раза в день, несколько дней	да	улучшение
Raskin et al., 2017 [11]					
НМРЛ	Энцефалопатия, нарушения речи	17/3	Дексаметазон 8 мг в день, 5 недель с постепенной отменой несколько недель/дексаметазон 6 мг в день длительно	нет/да	улучшение/улучшение
Kawamura et al., 2017 [12]					
НМРЛ	Острая церебральная атаксия	2	Дексаметазон 10 мг в сутки, 3 дня; метилпреднизолон 1000 мг в день, 3 дня, преднизолон 30 мг в день со снижением дозы	да	улучшение (в дальнейшем смерть от пневмонии на фоне ГКС)
Schneider et al., 2017 [13]					
НМРЛ	Энцефалит	14	Метилпреднизолон 1,33 м/кг в сутки, 1 день до значительного неврологического ответа и 9 недель постепенной отмены ГКС	да	улучшение

иНЯ – иммуно-опосредованное нежелательное явление; ГКС – глюкокортикоиды; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Обсуждение

Обобщенные данные по найденным нами клиническим случаям иммуно-опосредованной токсичности при монотерапии ниволумабом за последние два года представлены в табл. 1.

В целом серьезные иммуноопосредованные нежелательные явления при монотерапии ниволумабом встречаются редко, еще реже – неврологические иНЯ. Так, по данным литературы, нейротоксичность встречается менее чем в 1% случаев [6, 8].

В обзоре (Larkin et al., 2017) рассматриваются результаты 12 исследований у пациентов с диссеминированной меланомой на фоне лечения ниволумабом или комбинацией ниволумаба с ипилимумабом [6]. В целом частота серьезных иНЯ 3–4 степени составила 0,93% (35 пациент-

тов), включая нейропатию, неинфекционный менингит, энцефалит, нейромышечные расстройства и неспецифические проявления (головная боль, судороги и т. д.). В 75% случаев иНЯ разрешилось полностью. Для ниволумаба в монотерапии медиана времени до развития неврологического иНЯ любой степени составила 48 дней, при этом медиана продолжительности симптоматики до ее разрешения составила 32 и 83 дня для 1–2 и 3–4 степеней иНЯ соответственно [6]. При этом в комбинации с ипилимумабом вероятность развития нейротоксичности возрастает с 2,4% до 14% [8].

Интересно отметить, что, по данным (Spain et al., 2016), [8], у пациентов с нейротоксичностью отмечалась большая медиана общей выживаемости, чем у больных без нейротоксичности (45,7 месяца против 11,2 месяца). В нашем случае мы также столкнулись с иммуно-опосредованным

нежелательным явлением на фоне полного клинического и рентгенологического эффекта, однако из-за единичности наблюдения говорить о том, что появления неврологического нежелательного явления ассоциируются с эффективностью лечения, наверное, преждевременно.

Механизм возникновения различных неврологических иммуно-опосредованных нежелательных явлений остается неясным. Согласно общей концепции, признаваемой всеми, это гиперреакция активированных Т-лимфоцитов с развитием аутоиммунного поражения. Однако, кроме общей концепции, конкретные патофизиологические механизмы и модели нуждаются в дальнейшем освещении.

Всеми авторами отмечаются трудности при диагностике и дифференциальной диагностике неврологических нарушений, выявлении их аутоиммунной природы. В этой связи зачастую запаздывает и начало адекватной терапии. Принципиальным моментом, определяющим дальнейший исход иммуно-опосредованного осложнения, является раннее назначение кортикоидов. Если обратиться к имеющимся отечественным рекомендациям, то при поражении нервной системы необходимо прервать проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 2 мг/кг с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней и плазмафереза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессоры, такие как циклофосфамид, миофенолат мофетил. Лечение неврологических ИНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций [1].

Анализируя представленное клиническое наблюдение, мы признаем, что возможной причиной неэффективности ГКС была недостаточная доза гормонов – иммуносупрессоров. В отсутствие этиологического фактора – введений ниволумаба – это нежелательное явление постепенно регрессировало в течение длительного срока. Учитывая сохраняющийся полный эффект и клинически значимое (3 степени) осложнение лечения, мы приняли решение уже

не возвращаться к иммунотерапии. Большинство авторов также сообщают о полном прекращении иммунотерапии даже после разрешения иммуно-опосредованных осложнений: при одной из попыток возвращения к иммунотерапии повторно развилась токсическая энцефалопатия [11].

Нужно ли было продолжать иммунотерапию при достигнутом полном эффекте? Какое значение имел фактор длительности иммунотерапии на вероятность развития токсической энцефалопатии? Однозначных ответов на эти вопросы у нас пока нет. Современные рекомендации предполагают иммунотерапию до прогрессирования заболевания или развития серьезных нежелательных явлений; осложнения лечения могут развиваться в любое время, причем пока неизвестны ни маркеры возможных осложнений, ни эффективные методы профилактики.

Заключение

Представленное наблюдение подтверждает возможность достижения полного и длительного эффекта иммунотерапии рака легкого ниволумабом. Серьезное нежелательное иммуно-опосредованное явление, развившееся после 10 месяцев лечения, полностью разрешилось после отмены препарата при сохранении полного эффекта.

С ростом числа больных, получающих противоопухолевую иммунотерапию, разумно предположить, что редкие нежелательные явления будут встречаться чаще. Иммуно-опосредованные неврологические поражения, как правило, характеризуются сложностью дифференциальной диагностики, связанной, например, с метастатическим поражением мозга, высокой клинической значимостью и длительностью течения. Готовность к развитию данных осложнений, их раннее выявление, приостановка иммунотерапии и адекватное лечение позволяют максимально безопасно использовать преимущества противоопухолевой иммунотерапии.

Информация об авторах

Денис И. Юдин, к. м. н., с. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: yudinden@mail.ru

Константин К. Лактионов, д. м. н., руководитель отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: lkoskos@mail.ru

Ариф К. Аллахвердиев, д. м. н., в. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: a_arif@rambler.ru

Ксения А. Саранцева, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Галина А. Ткаченко, к. псих. н., медицинский психолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: mitg71@mail.ru

Иван Э. Мусаев, студент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: tgmi97@yandex.ru

Валерий В. Бредер, к. м. н., в. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: vbreder@yandex.ru

Елена В. Рeutова, к. м. н., с. н. с., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: evreutova@rambler.ru

Мераб С. Ардзинба, к. м. н., врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
e-mail: merabii@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-71-76

For citation: Yudin D. I., Laktionov K. K., Allahverdiev A. K., Sarantseva K. A., Tkachenko G. A. et al. Immune-related encephalopathy at nivolumab effective treatment of lung adenocarcinoma. A case report. Malignant Tumours 2018; 1: 71–76 (In Russ.)

Immune-related encephalopathy at nivolumab effective treatment of lung adenocarcinoma. A case report

D. I. Yudin¹, K. K. Laktionov¹, A. K. Allahverdiev¹, K. A. Sarantseva¹, G. A. Tkachenko¹, I. E. Musayev², V. V. Breder¹, E. V. Reutova¹, M. S. Ardzinba¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Abstract: Now the number of patients receiving immunotherapy with checkpoint inhibitors, including nivolumab, is growing all over the world. At the same time, there is a growing of immune-related adverse events in clinical practice, including rare ones. There is a case report of immune-related encephalopathy (grade 3) at patient with metastatic non-small cell lung cancer after complete response at nivolumab treatment.

Keywords: nivolumab, non-small lung cancer, PD-L1, anti PD-1

Information about the authors

Denis I. Yudin, MD, PhD Med, Senior Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc Med, Head of Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: lkoskos@mail.ru

Arif K. Allahverdiev, MD, DSc Med, Leading Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: a_arif@rambler.ru

Ksenia A. Sarantseva, MD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina A. Tkachenko, MD, PhD, medical psychologist, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: mitg71@mail.ru

Ivan E. Musayev, student, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tgmi97@yandex.ru

Valeriy V. Breder, MD, PhD Med, Leading Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena V. Reutova, MD, PhD Med, Senior Researcher, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, MD, PhD Med, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: merabii@mail.ru

Литература • References

1. Проценко С. А., Антимоник С. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н., Семенова А. И., Чубенко В. А., Юдин Д. И. Практические рекомендации по коррекции иммуно-опосредованных нежелательных явлений // Злокачественные опухоли. 2017. № 3. Спецвыпуск 2. С. 592–620. [Protsenko S. A., Antimonik S. Yu., Bershteyn L. M., Novik A. V., Nosov D. A., Petenko N. N., Semenova A. I., Chubenko V. A., Yudin D. I. Prakticheskie rekommendatsii po korrektii immuno-opsredovannykh nezhelatel'nykh yavleniy. Zlokachestvennye opukholi. 2017. No. 3. Special issue 2. P. 592–620 (In Russ.)].

2. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (17). P. 1627-1639.
3. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (2). P. 123-135.
4. Лактионов К. К., Саранцева К. А., Бредер В. В., Реутова Е. В., Юдин Д. И., Лактионова Л. В. Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 5. С. 3-7. [Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V., Reutova E. V., Yudin D. I., Laktionova L. V. Rezul'taty primeneniya nivolumaba u bol'nykh s nemelkokletochnym rakom legkogo v klinicheskoy praktike FGBU RONTs im. N. N. Blokhina MZ RF. Voprosy onkologii. 2017. Vol. 63. No. 5. P. 3-7 (In Russ.)].
5. Kao J. C., Liao B., Markovic S. N., Klein C. J., Naddaf E., Staff N. P., Liewluck T., Hammack J. E., Sandroni P., Finnes H., Mauermann M. L. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74 (10). P. 1216-1222. doi: 10.1001/jamaneurol. 2017.1912.
6. Larkin J., Chmielowski B., Lao C. D., Hodi F. S., Sharfman W., Weber J., Suijkerbuijk K. P. M., Azevedo S., Li H., Reshef D., Avila A., Reardon D. A. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or NivolumabAlone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist.* 2017. Vol. 22 (6). P. 709-718. Epub 2017 May 11. doi: 10.1634/theoncologist. 2016-0487.
7. Richard K., Weslow J., Porcella S. L., Nanjappa S. A Case Report of Steroid Responsive Nivolumab-Induced Encephalitis. *Cancer Control.* 2017. Vol. 24 (5). 1073274817729069. doi: 10.1177/1073274817729069.
8. Spain L., Walls G., Julve M., O'Meara K., Schmid T., Kalaitzaki E., Turajlic S., Gore M., Rees J., Larkin J. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol.* 2017. Vol. 28 (2). P. 377-385. doi: 10.1093/annonc/mdw558.
9. Tanaka R., Maruyama H., Tomidokoro Y., Yanagiha K., Hirabayashi T., Ishii A., Okune M., Inoue S., Sekine I., Tamaoka A., Fujimoto M. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome: a case report. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 46 (9). P. 875-878. Epub 2016 Jul 5. doi: 10.1093/jjco/hwy090.
10. Zimmer L., Goldinger S. M., Hofmann L., Loquai C., Ugurel S., Thomas I., Schmidgen M., Gutzmer R., Utikal J. S., Göppner D., Hassel J. C., Meier F., Tietze J. K., Forschner A., Weishaupt C., Leverkus M., Wahl R., Dietrich U., Garbe C., Kirchberger M. C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A. M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L. M. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 60. P. 210-225. Epub 2016 Apr 13. doi: 10.1016/j.ejca. 2016.02.024
11. Raskin J., Masror P., Cant A., Snoeckx A., Hiddinga B., Kohl S., Janssens A., Cras P., Van Meerbeeck J. P. Recurrent dysphasia due to nivolumab-induced encephalopathy with presence of Hu autoantibody. *Lung Cancer.* 2017. Vol. 109. P. 74-77. Epub 2017 May 10. doi: 10.1016/j.lungcan. 2017.05.002.
12. Kawamura R., Nagata E., Mukai M., Ohnuki Y., Matsuzaki T., Ohiwa K., Nakagawa T., Kohno M., Masuda R., Iwazaki M., Takizawa S. Acute Cerebellar Ataxia Induced by Nivolumab. *Intern Med.* 2017. Vol. 56 (24). P. 3357-3359. Epub 2017 Dec 15. doi: 10.2169/internalmedicine. 8895-17.
13. Schneider S., Potthast S., Komminoth P., Schwegler G., Böhm S. PD-1 Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Encephalitis. *Case Rep. Oncol.* 2017. Vol. 10 (2). P. 473-478. eCollection 2017 May-Aug. doi: 10.1159/000477162.