



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 8 #2 • 2018

- **ВЫБОР ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ХИМИО-ПРЕПАРАТОВ И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
- **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ САМЫХ ВЫСОКОЗАТРАТНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОРОДЕ МОСКВЕ**
- **СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ г. МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

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

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

ОИКО
ПРОГРЕСС
Благотворительный фонд

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ОПДИВО® – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

■ ОПДИВО® зарегистрирован в России для **6 различных опухолей:**¹

- немелкоклеточного рака лёгкого
- почечно-клеточного рака
- меланомы
- лимфомы Ходжкина
- плоскоклеточного рака головы и шеи
- уротелиального рака

■ Увеличение общей выживаемости²⁻⁶

■ Доза 3 мг/кг или 240 мг независимо от массы тела^{1,**}

**Комбинация ОПДИВО® + ЕРВОЙ® – первая и единственная комбинация
иммуно-онкологических препаратов для лечения меланомы^{1,***}**

Краткая информация о препарате ОПДИВО®†

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026-14.12.17. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF, в качестве монотерапии метастатического или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии, в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии, в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаб Vedotin, в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после предшествующей терапии на основе препаратов платины, в качестве монотерапии распространенного неоперабельного или метастатического рака мочевого пузыря после предшествующей платиносодержащей терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** ОПДИВО® вводят в виде 60-минутной или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Неоперабельная или метастатическая меланома: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением

ипилиумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический или метастатический НМРЛ: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Распространенный ПКР: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина: 3 мг/кг каждые 2 недели. Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи: 3 мг/кг каждые 2 недели. Распространенный неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря: 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. **Побочные действия:** при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследований у беременных женщин не проводилось. ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилиумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристо-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристо-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12, medinfo.russia@bms.com

† Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

* Зарегистрированный в мире

** Для НМРЛ, ПКР, меланомы и уротелиального рака; 3 мг/кг для ЛХ и ПРГШ

*** Зарегистрированная в РФ

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026-14.12.17). 2. H. Borghaei et al. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9025). 3. E.R. Plimack et al. Presented at the 15th International Kidney Cancer Symposium; November 4–5, 2016; Miami, FL, USA. 4. J. D. Wolchok et al. N Engl J Med 2017;377:1345-56. 5. R.L. Ferris et al., N Engl J Med 2016;375(19):1856-67. 6. P. Sharma et al. Lancet Oncol 2017;18:312-22.

 **Bristol-Myers Squibb**

ООО «Бристо-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

ОПДИВО® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

ОПДИВО®
(ниволумаб)

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
Vol. **8** № **2**/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 ННПЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,
Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

Д.Д. Сакаева, д.м.н., проф.,
ГБУЗ РКОВД МЗ РБ, Уфа, Россия

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Е.И. Коваленко, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

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

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

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

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

Г.А. Раскин, к.м.н., СПбГУЗ ГКОВД,
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

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, д.м.н.

И.Б. Кононенко, к.м.н.

В.Б. Ларионова, д.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

А.О. Атрощенко, к.м.н.

М.А. Данилов, к.м.н.

С.В. Поздняков

Клиническая маммология

В.Г. Иванов, к.м.н.

С.П. Морозов, д.м.н.,
профессор

О.О. Мануйлова, к.м.н.

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, к.м.н.

А.А. Хисамов

Malignant Tumours

Tom
Vol. 8 № 2/2018

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. V. Snegovoy, MD, PhD, 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. Snegovoy, 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

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

The official organ of the Russian
Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER

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

EDITOR-IN-CHIEF

M.Yu. 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@oncoprogres.ru

www.malignanttumours.org

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

CERTIFICATE PI NUMBER

FS77-57379 FROM 24.03.2014

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

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

The journal is published
four times a year

Format 60x84/8
Circulation 4500 copies

© Onkoprogres Foundation

Please refer to the journal when quoting



СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 5 **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ**
К.А. Новосёлова, Л.Ю. Владимирова, И.Б. Лысенко, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, Н.М. Тихановская, Л.А. Рядинская, А.А. Льянова, Т.А. Снежко, Г.В. Саламов

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 12 **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ САМЫХ ВЫСОКОЗАТРАТНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОРОДЕ МОСКВЕ**
К.И. Полякова, М.Э. Холонья-Волоскова, М.Ю. Бяхов, Т.Н. Ермолаева, А.Г. Фисун, В.А. Дубовцева, Е.М. Олюшина, М.В. Давыдовская, К.А. Кокушкин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 21 **СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ Г. МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**
В.В. Марфуттов, Д.В. Филоненко, А.В. Белоногов, И.И. Андреяшкина, А.В. Бяхов, Л.В. Крамская, Т.В. Карандеева, В.Н. Мехтиев, Д.А. Оскирко, И.Р. Суслова, М.О. Скорина, О.В. Романчук, М.А. Самышина, В.Е. Шикина, Д.В. Козлов, О.В. Хрупало, Е.В. Тювинова, В.М. Шерстнев, И.С. Чернов, Д.Д. Колоколов, Е.И. Коноплева

- 31 **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛАЦИЯ ОПУХОЛИ: ИММУННЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТЕГРАЦИИ В СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА**
Г.Н. Мачак

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 43 **ДВУХЭТАПНАЯ ОТСРОЧЕННАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ**
А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Рассказова
- 50 **ВЫБОР ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
М.Ю. Федянин, С.А. Тюлядин
- 60 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-PD-1-ТЕРАПИИ ПРИ MMR-ДЕФИЦИТНОМ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ**
К.Г. Чам, Г.А. Раскин, Т.Т. Андабеков, М.К. Родина, И.О. Руткин, Д.М. Кондрачук, В.Л. Винокуров
- 64 **ХИМИОТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**
О.А. Королева, Л.М. Когония, М.М. Бяхова, А.Г. Титов

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF HEMATOPOIETIC TISSUE IN LYMPHOMA PATIENTS
K. A. Novoselova, L. Yu. Vladimirova, I. B. Lysenko, N. A. Abramova, A. E. Storozhakova, I. L. Popova, N. M. Tikhonovskaya, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, T. A. Snezhko, G. V. Salamov

REVIEWS AND ANALYSIS

- 12 COMPARATIVE ANALYSIS OF COST OF DRUG THERAPY OF THE MOST HIGH-COST ONCOLOGICAL DISEASES IN MOSCOW
K. I. Poliakova, M. E. Holownia-Voloskova, M. Yu. Byakhov, T. N. Ermolaeva, A. G. Fisun, V. A. Dubovtseva, E. M. Olyushina, M. V. Davydovskaya, K. A. Kokushkin

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 21 THE EXPERIENCE WITH ERIBULIN IN REAL CLINICAL PRACTICE FROM MOSCOW AND MOSCOW REGION
V. V. Marphutov, D. V. Filonenko, V. A. Belonogov, I. I. Andreyashkina, A. V. Byakhov, L. V. Kramskaya, T. V. Karandeeva, V. N. Mehtiyev, D. A. Oskirko, I. R. Suslova, M. O. Skorina, O. V. Romanchuk, M. A. Samyshina, V. E. Shikina, D. V. Kozlov, O. V. Hrupalo, E. V. Tyuvinova, V. M. Sherstnev, I. S. Chernov, J. J. Kolokolov, E. I. Konopleva

- 31 ULTRASOUND TUMOR ABLATION: IMMUNE EFFECTS AND PERSPECTIVES OF INTEGRATION IN THE MODERN TREATMENT OF ADVANCED CANCER
G. N. Machak

PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS

- 43 TWO-STAGE DELAYED RECONSTRUCTION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER MASTECTOMY
A. D. Zikiryahodzaev, E. A. Rasskazova

- 50 OPTIMAL SEQUENCES AND COMBINATION OF CHEMOTHERAPY AND MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER
M. Yu. Fedyanin, S. A. Tjulandin

- 60 EXPERIENCE OF APPLICATION OF ANTI PD-1 THERAPY IN MMR-DEFICIENCY ENDOMETRIAL CANCER
K. G. Cham, G. A. Raskin, T. T. Andabekov, M. K. Rodina, I. O. Rutkin, D. M. Kondrachuk, V. L. Vinokurov

- 64 CHEMOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH STOMACH CANCER
O. A. Koroleva, L. M. Kogoniya, M. M. Byakhova, A. G. Titov

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-5-11

Морфофункциональная характеристика гемопоэтической ткани больных лимфомами

К. А. Новосёлова¹, Л. Ю. Владимирова¹, И. Б. Лысенко¹, Н. А. Абрамова¹, А. Э. Сторожакова¹, И. Л. Попова¹, Н. М. Тихановская¹, Л. А. Рядинская¹,
А. А. Лянова¹, Т. А. Снежко¹, Г. В. Саламов²

¹ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Министерства здравоохранения РФ, Самара, Россия

Для корреспонденции: knovoselova@me.com

Резюме: Методом проточной цитофлуориметрии исследованы параметры ploидности и кинетики клеточного цикла в образцах костного мозга больных лимфомами. Проведено сопоставление данных параметров с известными прогностическими критериями лимфом, такими как: возраст, стадия заболевания, уровень ЛДГ, СОЭ, В-симптомы, Bcl-2, Ki-67 и т. д. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что опухолевое поражение костного мозга при первичном процессе характеризуется статистически значимым увеличением доли клеток, экспрессирующих Bcl2, доли клеток в фазе покоя G0-1, снижением клеток в фазах G2M и S, доли клеток пролиферативного пула S+G2M, (G2M+S)/G0-1 по сравнению с непораженными гемопоэтическими клетками. Для первичных и рецидивных лимфом с поражением костного мозга характерна значительная вариабельность параметров клеточного цикла, характеризующих пролиферативную активность моноклеаров, что сочетается с неэффективностью кроветворения. Установлены маркерные цитокинетические параметры, которые в комплексе с клинико-гематологическими, цитологическими и другими показателями могут служить прогностическими критериями общей и беспрогрессивной выживаемости больных лимфомами.

Цель исследования: Определить значение некоторых иммуноморфологических и биологических факторов в прогрессии лимфом.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, проточная цитофлуориметрия, костный мозг, клеточный цикл

Введение

Понятие лимфома объединяет широкий спектр новообразований, характеризующихся злокачественной пролиферацией лимфоидных клеток. В течение последнего десятилетия заболеваемость злокачественными лимфомами имеет неуклонную тенденцию к росту во всем мире. В возрасте до 30 лет среди больных онкологическими образованиями лимфомы прочно занимают первое место, составляя 32%. В возрастной группе 30–59 лет удельный вес злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической ткани составляет 5,1%. В целом в России с 2005 по 2015 г. уровень заболеваемости лимфомами вырос на 17,28% [1–4].

Ведущие направления поиска молекулярно-биологических критериев прогностической оценки опухолевой прогрессии тесно связаны с изучением апоптоза и жизненного цикла клетки (КЦ) [5, 6]. Однако связь между ploидностью, процентным содержанием клеток пролиферативного пула (S+G2M) и риском прогрессирования или рецидива заболевания остается не в полной мере доказанной. Данных об изучении ploидности и кинетики КЦ клеток гемопоэтической ткани при гемобластозах крайне мало. Известно, что при исследовании КЦ клеток костного мозга (КМ) практически здоровых лиц кинетические показатели гемопоэтических клеток имели

достаточно высокую устойчивость, что свидетельствовало о стабильности процессов нормального кроветворения. Исследование КМ, проведенное больным различными видами анемий, миелодиспластическим синдромом и острым лейкозом, выявило существенный разброс индивидуальных параметров КЦ, что отражало, прежде всего, неэффективную природу гемопоэза и доказало, что параметры ploидности и кинетики КЦ гемопоэтической ткани могут служить маркерами степени злокачественности заболевания, а также иметь прогностическое значение для оценки выживаемости больных [7–9]. Противоречивые данные о прогностической роли показателей ploидности и кинетики КЦ, ограниченность информации в литературе об изучении этих показателей у больных лимфомами обуславливают актуальность проведенного нами научного анализа.

Материалы и методы

Проведено исследование биологического материала 80 больных злокачественными лимфомами (В-клеточные неходжкинские лимфомы – НХЛ, лимфома Ходжкина – ЛХ) de novo. Первую группу (I) составили 40 пациентов с впервые установленным диагнозом

с поражением КМ и без. Во вторую группу (II) вошли 40 пациентов с рецидивом заболевания. Пациенты обеих групп были распределены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия поражения КМ. Морфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией REAL (1994) и ВОЗ (2008) на основании гистологического и иммунологического исследования опухолевой ткани. Клиническое стадирование осуществлялось согласно классификации Ann Arbor (The Ann Arbor classification) [10], дополненной в Costwold [11] для пациентов с ЛХ и адаптированной для пациентов с НХЛ.

Для анализа иммунофенотипического (ИФТ) профиля субстратных клеток применяли метод прямого иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием моноклональных антител. Флюоресцентную метку обнаруживали с помощью проточного цитофлуориметра FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Мониторинг стабильности работы прибора осуществлялся с помощью калибровочной системы 7-color Setup Beads (Becton Dickinson, США). Для оценки ДНК использовали Cycle TESTTMPLUS DNA Reagent Kit (Cat. No. 340242, Becton Dickinson, США). Образцы (не менее 10000 клеток) после окрашивания пропидиум йодидом анализировались на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II, оборудованном модулем дискриминации дуплетов. Для тестирования и подтверждения оптимальной работы проточного цитометра использовали универсальные биологические частицы DNA QC Particles (Becton Dickinson, Cat. No. 349523). Для количественной и качественной оценки состояния гемопоэза больных лимфомами проводили подсчет гемограммы и миелограммы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statsoft Statistica V 8.0–10.0 (США). Достоверность различий между показателями в группах оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей и непараметрического критерия Манна – Уитни для распределений, отличных от нормального. При малом количестве пациентов для сравнении долей использовали критерий Фишера. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости принимался равным 0,05 [12]. Для определения наличия корреляций между отдельными показателями использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (β) и Гамма (γ). Для установки взаимосвязи основных исследуемых показателей с показателями выживаемости больных был проведен регрессионный анализ по Коксу (Cox Proportional Hazards Model). Выживаемость оценивалась методом Каплана – Мейера (Kaplan – Meier) с использованием критериев Log-Rank и Gehan's Wilcoxon [11].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ИФТ КМ установлено, что у пациентов I группы процент опухолевых клеток варьировал в диапазоне 26,7–99% со средними значениями $83,5 \pm 1,7\%$. У пациентов II группы он варьировал от 50 до 94%, в среднем – $85,3 \pm 2,4\%$. Процент опухолевого поражения КМ при агрессивных НХЛ в I группе составил $85,6 \pm 3,2\%$, тогда как при индолентных – $75,25 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$. Во II группе процент опухолевых клеток КМ при агрессивных НХЛ был $78,6 \pm 3,5\%$, оказавшись ниже, чем при индолентных НХЛ – $85 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$.

Диплоидный тип гистограмм в I группе определялся в 78% случаев (31 из 40 больных), анеуплоидный – в 22% (9 из 40 больных). Во II группе отмечена тенденция к увеличению доли гистограмм с содержанием ДНК, отличного от 1,0. Анеуплоидия у данной группы пациентов выявлена в 25% случаев (10 из 40 больных). У больных без поражения КМ диплоидного типа гистограммы определялись: в I группе – в 90% случаев (18 пациентов из 20), во II группе – в 89% (23 из 26). У больных с поражением КМ отмечено снижение доли диплоидного клона до 50% (7 пациентов из 14) и 65% (13 из 20) во II и I группах соответственно. Доля анеуплоидного клона увеличилась с 10 до 35% и с 12 до 50% в гистограммах первичных и рецидивных больных с поражением КМ соответственно. В I группе без поражения КМ, также как и во II группе с поражением и без, индекс ДНК в среднем составил $1,11 \pm 0,01$ (в пределах митотического цикла). Во II группе с поражением КМ этот показатель был несколько выше, составив в среднем $1,13 \pm 0,02$ ($p > 0,05$).

В группах пациентов с анеуплоидными гистограммами (19 образцов) доля анеуплоидных клеток составила: 20% – в 16% случаев (3 пациента); от 20 до 40% – в 63% случаев (12 пациентов) и от 40 до 50% – в 21% случаев (4 пациента). Содержание анеуплоидных клеток в КМ пациентов I группы без его поражения в среднем составило $24,4 \pm 2,9\%$, тогда как с поражением процент несколько больше – $28,3 \pm 2,8\%$. Среднее значение анеуплоидных клеток в пробах больных II группы без поражения КМ составило $27,6 \pm 3,1\%$, с поражением – $31,5 \pm 4,5\%$. Статистически значимой разницы показателей среднего содержания анеуплоидных клеток в КМ у пациентов I и II групп нами не получено.

Наибольшей вариабельностью как в I, так и во II группе обладали показатели, характеризующие пролиферативную активность моноклеаров: доля клеток в фазе синтеза, премитотической и митотической фазах (S и G2M); показатель отношения уровня митотической активности к полиплоидизации (G2M/S); показатель, отражающий пролиферацию клона в целом (S+G2M); цитокинетический индекс – ЦКИ $((S+G2M)/G0-1)$, не только отражающий процент клеток клона, вступивших в пролиферативные стадии, но и позволяющий

Таблица 1. Коэффициент вариации (CV, %), средняя взвешенная (\bar{x}), медиана (Me) и стандартное отклонение (σ) параметров КЦ у лиц I группы с поражением КМ, n=20

Показатель	\bar{x}	Me	σ	Нижний квартиль 25%	Верхний квартиль 75%	Cv
G0-1 (%)	94,9	98,8	5,5	91,3	99,1	5,8
S+G2M (%)	5,2	3,7	5,9	0,9	9,9	114,7
G2M/S	42	21	47,7	0,9	83,5	113,5
S+G2M/G0-1	5,9	3,8	7	0,9	11,0	119,7
S (%)	4,7	3,4	5,7	0,3	8,4	121,2
G2M (%)	0,5	0,3	0,7	0,1	0,41	99,9

Таблица 2. Коэффициент вариации (CV, %), средняя взвешенная (\bar{x}), медиана (Me) и стандартное отклонение (σ), параметров КЦ у лиц II группы с поражением КМ, n=14

Показатель	\bar{x}	Me	δ	Нижний квартиль 25%	Верхний квартиль 75%	Cv
G0-1 (%)	94,3	95,8	5,3	88,5	99,11	5,6
S+G2M (%)	5,7	5,1	5,3	0,89	11,52	93
G2M/S	30,2	9,4	35,1	2,7	60	116
(S+G2M)/G0-1	6,4	4,4	6,2	0,90	13,0	96
S (%)	5,3	3,6	5,3	0,45	11,1	100
G2M (%)	0,4	0,4	0,3	0,23	0,6	73

судить о количестве клеток, находящихся в неактивной фазе КЦ (G0).

Значения медианы и средней взвешенной позволяют сделать вывод об отличии распределения от нормального. Коэффициент вариации значительно превышает пороговое значение в 33%, что исключает возможность нормального распределения и подтверждает большой разброс значений (табл. 1, 2).

При оценке индивидуальных и средних показателей КЦ больных с отсутствием поражения КМ наблюдалась достаточно высокая стойкость и более низкая вариабельность значений всех параметров по сравнению с пациентами с поражением КМ. Как при ЛХ, так и при ВНХЛ в I и II группах CV показателей пролиферации незначительно превышал пороговое значение, равное 33%, таким образом, разброс индивидуальных значений исследуемых параметров был невысок.

Как в I, так и во II группе не выявлено статистически значимых различий в параметрах содержания клеток в различных фазах КЦ диплоидного и анеуплоидного клонов между индолентными и агрессивными НХЛ.

Сравнительный анализ параметров КЦ у больных I группы с поражением КМ выявил статистически значимое увеличение доли клеток в фазах G0-1 ($U=25$, $p=0,004$), G2M ($U=16$, $p=0,0005$) и S ($U=34$, $p=0,02$). Доля клеток пролиферативного пула (S+G2M $U=28$, $p=0,007$), соответственно, также была выше у данной когорты больных. Поражение КМ влекло за собой статистически значимое повышение цитокинетического индекса (ЦКИ) (G2M+S)/G0-1 ($U=27$, $p=0,006$). Сравнительный анализ

параметров КЦ моноклеаров КМ больных II группы с поражением КМ и без выявил статистически значимое увеличение доли клеток в фазах G2M ($U=29,5$, $p=0,0003$) у больных без поражения КМ.

Изучение особенностей кинетики КЦ моноклеаров непораженного КМ больных I и II групп показало отсутствие статистически значимых различий данных параметров у пациентов с НХЛ. У больных с рецидивом ЛХ выявлено статистически значимое увеличение доли клеток в фазе G0-1 ($90,9 \pm 3,4\%$) по сравнению с первичными пациентами ($86,4 \pm 5,9$ $F=3,1$ $p_{\text{дисперсий}}=0,1$). Количество клеток в пролиферативном пуле в целом (S+G2M), напротив, было выше у больных I группы ($13,6 \pm 5,9\% > 9,1 \pm 3,4\%$ $F=3,1$ $p_{\text{дисперсий}}=0,1$).

Проведенное исследование выявило слабую экспрессию белка Bcl2 в пробах КМ больных лимфомами вне его поражения как при ЛХ (уровень положительных клеток $2,0 \pm 1,0\%$ в I группе и $3,6 \pm 1,8\%$ во II группе), так и при НХЛ (уровень положительных клеток $2,7 \pm 1,8\%$ в I группе и $4,9 \pm 2,8\%$ во II группе), а также прогрессивное увеличение данного показателя в КМ с опухолевой экспансией (уровень положительных клеток $28,9 \pm 4\%$ в I группе и $39,4 \pm 9,4\%$ во II группе).

Экспрессия маркера Ki67 в КМ больных лимфомами вне его поражения составила: при ЛХ в I группе – $2,4 \pm 1,0\%$, во II группе – $1,6 \pm 1,8\%$; при НХЛ в I группе – $4,2 \pm 2,7\%$, во II группе – $3,0 \pm 2,3\%$, что было ниже по сравнению с пробами пораженного КМ. В пробах КМ с опухолевым поражением отмечено повышение доли клеток, экспрессирующих Ki67: в I группе – до $5,18 \pm 2,3\%$, во II группе – до $6,69 \pm 1,6\%$.

Проведенный в исследовании корреляционный анализ выявил, что наличие анеуплоидии в КМ ($p < 0,05$) прямо коррелировало: с показателем процентного содержания бластных клеток (БК) в периферической крови (ПК) ($\beta = 0,5$); показателем содержания ЛДГ крови ($\beta = 0,5$); повышением клеток, экспрессирующих Bcl2 ($\beta = 0,5$), и, что закономерно, с повышением процента БК в ПК ($\beta = 0,5$). Повышение экспрессии Bcl2 коррелировало: с повышением процентного содержания БК в КМ ($\beta = 0,7$) и ПК ($\beta = 0,6$); наличием анеуплоидии в КМ ($\beta = 0,5$); повышением доли клеток в фазах G0-1 ($\beta = 0,5$), S ($\beta = 0,5$), пролиферативного пула в целом S+G2M ($\beta = 0,6$), ЦКИ ($p = 0,6$); повышением экспрессии Ki67 ($\beta = 0,5$), а также лейкоцитов в ПК ($\beta = 0,5$). Повышение экспрессии Bcl2 высоко и весьма высоко отрицательно коррелировало с показателями общей ($\beta = -0,8$) и беспрогрессивной ($\beta = -0,9$) выживаемости больных. Экспрессия маркера Ki67 прямо коррелировала с показателями общей ($\beta = 0,5$) и беспрогрессивной ($\beta = 0,6$) выживаемости, а также с показателями кинетики КЦ (G0-1, S+G2M, (S+G2M)/G0-1, S, G2M).

Анализ гамма-корреляции выявил, что повышение отношения G2M/S ассоциировалось с наличием В-симптомов ($\gamma = 0,9$) и в большей степени было характерно для лиц женского пола ($p < 0,05$). Возникновение «отрицательного события» заметно коррелировало с наличием анеуплоидии ($\gamma = 0,7$). Риск возникновения прогрессирования заболевания был выше у лиц мужского пола.

У пациентов II группы с поражением КМ выявлен ряд статистически значимых корреляций. Показатель доли клеток в G0-1 фазе отрицательно коррелировал с уровнем экспрессии Ki67 ($\beta = -0,6$) и Bcl2 ($\beta = -0,8$). Повышение процента клеток в фазе G2M КЦ было сопряжено с повышением ЛДГ ($\beta = 0,7$) в биохимическом

анализе крови. Повышение экспрессии Ki67 и Bcl2 коррелировало положительно с повышением доли клеток пролиферативного пула S+G2M и повышением ЦКИ. Данное обстоятельство отражало степень активности злокачественного процесса. Повышение G2M/S коррелировало положительно с классическими клинко-морфологическими факторами прогноза, такими как ЛДГ и СОЭ ($\beta = 0,7$), и было сопряжено с более низкой экспрессией Bcl2 ($\beta = -0,8$). Наличие анеуплоидного клона в КМ больных II группы коррелировало статистически значимо с повышением ЛДГ и СОЭ ($\beta = 0,6$), а также показателя G2M/S ($\beta = 0,7$) и отмечалось преимущественно у лиц женского пола. Гамма-анализ выявил дополнительные заметные положительные корреляции ($\gamma = 0,5$) между процентным содержанием моноклеаров в фазе G2M КЦ и процентным содержанием БК в миелограмме.

Для пациентов I и II групп с отсутствием поражения КМ не выявлено значимых корреляций. Наблюдались корреляции между общеизвестными классическими клинко-морфологическими факторами прогноза, такими как СОЭ, ЛДГ, уровень гемоглобина крови. Данные показатели обладали автокорреляцией, ассоциировались с распространенностью процесса и в достоверной степени не были сопряжены с риском возникновения «отрицательного события».

Для установления взаимосвязи основных показателей апоптоза и кинетики КЦ с показателями выживаемости больных, а также характера этой взаимосвязи проведен регрессионный анализ по Коксу. Для каждого из факторов на основании критерия χ^2 было сформировано пороговое значение признака, что позволило рассчитать беспрогрессивную и общую выживаемость по методу Каплана – Майера соответственно найденным пороговым значениям. Так, при повышении

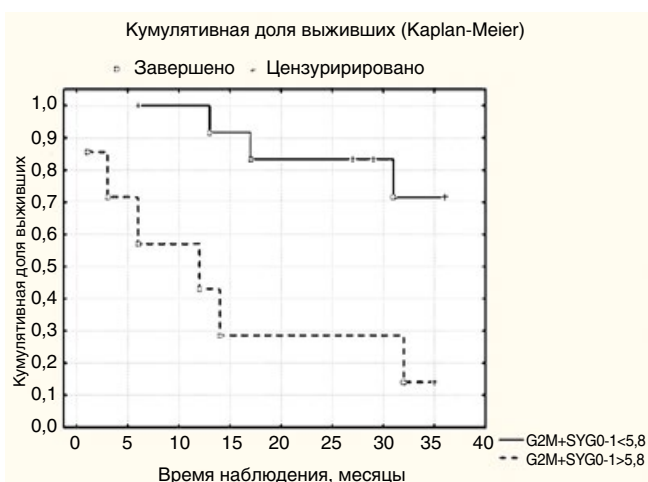


Рисунок 1. Беспрогрессивная выживаемость в группе первичных пациентов с поражением КМ в зависимости от критического уровня ЦКИ (Log-Rank $p = 0,008$; Gehan's Wilcoxon $p = 0,005$)

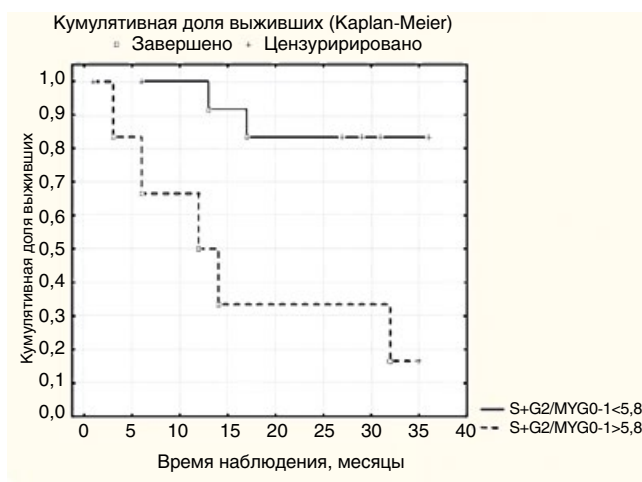


Рисунок 2. Общая выживаемость в группе первичных пациентов с поражением КМ в зависимости от уровня ЦКИ (Log-Rank $p = 0,007$; Gehan's Wilcoxon $p = 0,009$)

экспрессии Bcl2 $\geq 28\%$, Ki67 $\geq 5,21\%$, показателей (S+G2M)/G0-1 $\geq 5,8\%$, S+G2M $\geq 2\%$, увеличении клеток в фазе S $\geq 4,7\%$ и снижении параметра G2M/S $\leq 42\%$ отмечалось статистически значимое снижение показателей не только беспрогрессивной, но и общей выживаемости пациентов. Наличие анеуплоидии, бластно-лимфоидного типа поражения КМ, БК в ПК $\geq 5\%$ и лейкоцитоза $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ также статистически значимо снижало показатели беспрогрессивной и общей выживаемости больных ($p < 0,05$). Например, при оценке зависимости выживаемости от уровня ЦКИ выявлено статистически значимое увеличение общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов с показателями (G2M+S)/G0-1 $< 5,8$ (рис. 1 и 2).

Заключение

Таким образом, плоидность, кинетика и параметры апоптотической активности моноклеаров КМ больных злокачественными лимфомами позволяют пополнить сведения об общих патогенетических механизмах опухолевой прогрессии. Установлено, что в основе неблагоприятного течения опухолевого процесса лежит не только характеристика опухолевых клеток, но и клеточное взаимодействие, определяющее кинетику и пролиферацию иммунокомпетентных клеток.

Информация об авторах

Кристина А. Новосёлова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: knovoselova@me.com

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: vlu@aaanet.ru

Ирина Б. Лысенко, д. м. н., профессор, руководитель отделения гематологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: iralyss@rambler.ru

Наталья А. Абрамова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, с. н. с. отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: pylulkin@mail.ru

Анна Э. Сторожакова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: maymur@list.ru

Ирина Л. Попова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: sofira09@rambler.ru

Наталья М. Тихановская, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: ntihanovskaya@mail.ru

Людмила А. Рядинская, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: riadinskaya10@mail.ru

Аза А. Льянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: blackswan-11@mail.ru

Татьяна А. Снежко, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, email: tatyana_snezhko@mail.ru

Георгий В. Саламов, студент пятого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, email: Georgye22@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-5-11

For citation: Novoselova K. A., Vladimirova L. Yu., Lysenko I. B., Abramova N. A., Storozhakova A. E. et al. Morphofunctional characteristics of hematopoietic tissue in lymphoma patients. *Malignant Tumours* 2018; 2: 5–11 (In Russ.)

Morphofunctional characteristics of hematopoietic tissue in lymphoma patients

K. A. Novoselova¹, L. Yu. Vladimirova¹, I. B. Lysenko¹, N. A. Abramova¹, A. E. Storozhakova¹, I. L. Popova¹, N. M. Tikhanovskaya¹, L. A. Ryadinskaya¹, A. A. Lyanova¹, T. A. Snezhko¹, G. V. Salamov²

¹ Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Samara State Medical University (SamSMU), Samara, Russia

For correspondence: knovoselova@me.com

Abstract. Parameters of ploidity and kinetics of cell cycle in bone marrow samples of lymphoma patients were studied by flow cytometry. These parameters were compared to the lymphoma prognostic criteria: disease stage, levels of lactate dehydrogenase, sed rate test, B-symptoms, Bcl-2, Ki-67 etc. Analysis of the results shows, that bone marrow lesions in primary tumors are characterized by a statistically significant increase in Bcl2-expressing cells and percentage of cells in G0-1 stage of the cell cycle, as well as decrease in percentage of cells in G2M and S stages and percentage of cells of the proliferative pool S+G2M, (G2M+S)/G0-1 compared to non-affected hematopoietic cells. Primary and recurrent lymphomas with bone marrow lesions are characterized by significant variability in cell cycle parameters describing proliferative activity of mononuclear cells combined with inefficiency of hematopoiesis. Marker cytokinetic parameters can be used as prognostic criteria for overall and relapse-free survival of patients with lymphomas.

Keywords: malignant lymphomas, flow cytofluorimetry, bone marrow, cell cycle

Information about the authors

Kristina A. Novoselova, MD, PhD Med, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: knovoselova@me.com

Luibov Yu. Vladimirova, MD, DSc Med, oncologist, Professor, Head of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: vlu@aaanet.ru

Irina B. Lysenko, MD, DSc Med, Hematologist, Professor, Honored Medic of the Russian Federation, Head of the Oncohematology Department, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: iralys@rambler.ru

Nataliya A. Abramova, MD, PhD Med, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: pylulkin@mail.ru

Anna E. Storozhakova, MD, PhD Med, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: maymur@list.ru

Irina L. Popova, MD, PhD, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: sofira09@rambler.ru

Nataliya M. Tikhanovskaya, MD, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: ntikhanovskaya@mail.ru

Luidmila A. Ryadinskaya, MD, PhD Med, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Aza A. Lyanova, MD, oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Tatyana A. Snezhko, MD, PhD Med, Oncologist of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, e-mail: tatyana_snezhko@mail.ru

Georgy V. Salamov, fifth year student, Samara State Medical University (SamSMU), e-mail: Georgye22@gmail.com

Литература • References

1. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Матишов Д. Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в ростовской области. Пространственно-временная статистика // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 7–3. С. 504–510. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Matishov D. G. Analiz vstrechaemosti onkologicheskikh zabolevanii v rostovskoi oblasti. Prostranstvenno-vremennaya statistika. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013. No. 7-3. P. 504–510 (In Russ.)].
2. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. 249 с. [Kaprin A. D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: FGBU "MNI OI im. P. A. Gertsena" Minzdrava Rossii, 2014. 249 p. (In Russ.)].
3. Поддубная И. В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И. В. Поддубной, профессора В. Г. Савченко // *Современная онкология*. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с. [Kaprin A. D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: FGBU "MNI OI im. P. A. Gertsena" Minzdrava Rossii, 2014. 249 p. (In Russ.)].
4. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A. D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow: FGBU "MNI OI im. P. A. Gertsena" filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
5. Кит О. И., Шатова Ю. С., Новикова И. А., Владимирова Л. Ю., Ульянова Е. П., Комова Е. А., Кечеджиева Э. Э. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10–1. С. 85–88. [Kit O. I., Shatova Yu. S., Novikova I. A., Vladimirova L. Yu., Ul'yanova E. P., Komova E. A., Kechedzhieva E. E. Ekspressiya P53 i BCL2 pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014. No. 10-1. P. 85–88. (In Russ.)].
6. Brunelle J. K., Ryan J., Yecies D., Opferman J. T., Letai A. MCL-1-dependent leukemia cells are more sensitive to chemotherapy than BCL-2-dependent counterparts. *J. Cell Biology*. 2009. Vol. 187. P. 429–442.
7. Odenike O., Onida F., Padron E. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: an update on risk stratification, molecular genetics, and therapeutic approaches including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2015. P. e398–412.
8. Greenberg P. L., Stone R. M., Al-Kali A., Bejar R., Bennett J. M., Bloomfield C. D. et al. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 1. 2016.
9. Della Porta M. G., Tuechler H., Malcovati L., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G. et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015. Vol. 29 (7). P. 1502–1513.
10. Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K., Smithers D. W., Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. 1971. *Cancer Res*. Vol. 31 (11). P. 1860–1861.
11. Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B., Glatstein E., Canellos G. P. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol*. 1989. Vol. 7 (11). P. 1630–1636.
12. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов: перевод с англ./под ред. В. П. Леонова. Москва: Практическая медицина, 2011. 480 с. [Lang T. A., Sesik M. Kak opisvat' statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov: perevod s angl. Ed. V. P. Leonov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. 480 p. (In Russ.)].
13. Royston P., Parmar M. K., Altman D. G. Visualizing of survival in time-to-event studies: a compliment to Kaplan-Meier Plots. *J. Natl. Cancer Inst*. 2008. Vol. 100. P. 92–97.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-12-20

Сравнительный анализ стоимости лекарственной терапии самых высокостратных онкологических заболеваний в городе Москве

К. И. Полякова¹, М. Э. Холонья-Волоскова¹, М. Ю. Бяхов², Т. Н. Ермолаева¹, А. Г. Фисун¹, В. А. Дубовцева¹, Е. М. Олюшина³,
М. В. Давыдовская¹, К. А. Кокушкин¹

¹ ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова», Москва, Россия,

³ ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме:

Введение. По данным литературы и оценкам экспертов, рак предстательной железы (РПЖ), рак молочной железы (РМЖ), рак ободочной кишки (РОК), меланома кожи (МК) и почечно-клеточный рак (ПКР) являются самыми высокостратными онкологическими заболеваниями. Целью исследования стал подсчет медицинских затрат на каждую из этих нозологий с точки зрения бюджета г. Москвы и их сравнение.

Методы. Для оценки медицинских затрат на лекарственное обеспечение в г. Москве пациентов с РПЖ, РМЖ, РОК, МК и ПКР построена аналитическая модель в программе MS Excel с учетом данных Канцеррегистра, а также литературных источников.

Результаты. Посчитано, что если принимать затраты на лекарственную терапию всех пяти рассматриваемых видов рака за 100%, то самым затратно-м является РМЖ (41% затрат), затем МК (20%), ПКР (15%), РОК (13%) и РПЖ (12%). Если принимать количество проходящих ЛТ больных всеми рассматриваемыми пятью видами рака за 100%, самый большой процент занимает РМЖ (50% от общего числа), затем РПЖ (36%), РОК (9%), МК (3%) и ПКР (1%).

Выводы: Представленная в модели структура затрат на лекарственную терапию больных РПЖ, РМЖ, МК, РОК, МК и ПКР в г. Москве показывает, что самым дорогим является лечение пациентов с МК (на 3% больных уходит 20% затрат) и ПКР (на 1% больных уходит 15% затрат).

Ключевые слова: рак предстательной железы, рак молочной железы, рак ободочной кишки, меланома кожи, почечно-клеточный рак, анализ стоимости болезни

Введение

В настоящее время из-за стремительно растущего количества инновационных и дорогостоящих медицинских технологий особую актуальность приобрела проблема оптимизации расходов в здравоохранении. На сегодняшний день сложилась ситуация, когда простого увеличения финансирования недостаточно для решения всех проблем в здравоохранении на высочайшем уровне ни в одной стране мира.

Одним из инструментов, способствующих принятию решений в системе здравоохранения, является фармако-экономический анализ, и в частности анализ стоимости болезни [1]. Зарубежные эксперты не расценивают анализ стоимости болезни как метод фармакоэкономического анализа, так как в его задачи не входит учет результатов применения конкретных медицинских технологий. Отечественные специалисты относят анализ стоимости болезни к дополнительным методам клинко-экономического анализа [2], подчеркивая тем самым важность этой методики для отечественного здравоохранения.

Анализ стоимости болезни является методом изучения всех затрат, связанных с ведением больных с кон-

кретным заболеванием за определенный период времени и включающих все этапы оказания медицинской помощи. При проведении данного анализа не предполагается сравнение эффективности медицинских технологий, он применяется для изучения реальной практики ведения больных с конкретным заболеванием [3]. Метод анализа стоимости болезни, не учитывающий эффективность проводимой терапии, является базисным методом экономической оценки и предоставляет организаторам здравоохранения информацию об экономическом ущербе отдельных заболеваний с учетом их структуры [1]. Данный вид анализа используется для планирования бюджета, сравнения бюджета при разных заболеваниях для решения вопроса финансирования различных нозологий на всех уровнях систем здравоохранения. При анализе стоимости болезни возможен расчет прямых, косвенных и неосозаемых затрат.

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) — это гетерогенная опухоль, включающая несколько вариантов с различными фенотипами, отличающимися по течению заболевания и

чувствительности к противоопухолевым воздействиям. РМЖ занимает лидирующее положение среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире с преобладанием в экономически развитых странах [4]: ежегодно свыше 1,7 млн женщин заболевают РМЖ [5].

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости женщин РМЖ, в том числе и в РФ: за 2005–2015 гг. прирост заболеваемости составил 21,39% [6]. Стандартизированный показатель заболеваемости РМЖ в 2015 г. в России составил 49,75 женщин на 100 тыс. населения, в г. Москве – 49,65. Максимальный уровень заболеваемости РМЖ в РФ отмечается в возрастной группе женщин 40–49 лет [6]. РМЖ лидирует и в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований: для всей популяции – 16,7%, в возрастной группе 40–49 лет – 23,1% [6]. В то же время по данной нозологии в РФ отмечена отрицательная динамика по стандартизованному показателю смертности женщин на 100 тыс. населения за десятилетний период: от 17,26 в 2005 г. до 15,17 в 2015 г. (–12,53% прироста).

В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях. Удельный вес впервые выявленных пациентов с I–II стадиями в России составляет 63%, с III стадией – 26,1%, с IV стадией – 10% [8]. В прогностически благоприятных группах пациенток 5-летней безрецидивная выживаемость достигает 98%.

Около 70% случаев РМЖ являются гормонозависимыми. Прогноз заболевания в этом случае наиболее благоприятный, поскольку можно рассчитывать на получение эффекта эндокринной терапии как наименее токсичного и относительно эффективного у данной категории больных метода лечения. Однако длительное применение эндокринной терапии со временем сопровождается развитием резистентности опухоли к данному виду лечения и, соответственно, его неэффективностью.

Более чем у половины больных РМЖ на том или ином этапе заболевания развивается гематогенное метастазирование с поражением отдаленных органов и тканей: легких, печени, костей, реже яичников, кожи [4]. Пик вероятности метастазирования опухолевого процесса приходится на второй – третий годы после первичного лечения, хотя риск метастазирования сохраняется у больных и через 5–10 лет после окончания лечения.

Метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым на настоящий момент заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь клинически значимого регресса симптоматики и продления жизни. Около 6–10% больных уже на момент установления диагноза имеют метастазы, 5-летняя выживаемость в этой группе составляет около 20%. Медиана выживаемости пациентов с мРМЖ не превышает 20–30 мес. [10]. При наихудшем сценарии, в зависимости от прогностических факторов,

примерно у 30% больных с N0 и у 70% с N+ возникает рецидив болезни. В то же время у пациенток в постменопаузе с гормонозависимым РМЖ даже при наличии множественных метастазов медиана продолжительности жизни может достигать четырех лет, колеблясь в пределах от 5 до 50 мес.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает первое место по значимости среди опухолей мочеполовой системы и является наиболее частой формой рака у мужчин. Во всем мире в структуре заболеваемости наиболее распространенных видов рака РПЖ занимает четвертое место (до 15% от установленных случаев рака). 70% диагнозов РПЖ устанавливается в развитых странах, где в практику скрининга внедрено определение простатического специфического антигена с последующим патогистологическим исследованием.

В России средний возраст больных с первично установленным диагнозом РПЖ в 2015 г. составил 69,6 года. Отмечен рост заболеваемости РПЖ: в 2005 г. стандартизованный показатель на 100 тыс. населения составил 20,08, в 2015 г. – 40,23, среднегодовой темп прироста заболеваемости достиг 6,68%. Всего в 2015 г. было зарегистрировано 38 812 новых случаев рака простаты [6]. Из них локализованная стадия составила 52,5%, местно-распространенная и метастатическая – 29,0% и 16,5% соответственно. При этом 5-летняя выживаемость составила только 34,5%, что отражает неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм рака простаты. Смертность от РПЖ занимает третье место (7,6%) в структуре смертности мужского населения после рака легкого и желудка при росте показателей: в 2005 г. от РПЖ умерло 8 192 человек, в 2015 г. – 11 987, что подчеркивает актуальность данной проблемы для здравоохранения [6].

Почечно-клеточный рак

На долю рака почки приходится 2% всех злокачественных опухолей [7]. Ежегодно в мире регистрируется около 210 тыс. новых случаев рака почки. Частота заболевания с возрастом растет: большинство случаев приходится на лиц старше 60 лет, в России средний возраст больных составляет 61,4 года.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным солидным новообразованием в почках, занимая до 90% от всех злокачественных опухолей почек [10]. И распространенность заболевания неуклонно увеличивается: в 2012 г. она составляла 78,5 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 108,9 [11]. Так, в 2015 г. в России было зарегистрировано 21 170 новых случаев ПКР: I–II стадии заболевания были установлены в 61,3% случаев, III – в 16,9% и IV – в 19,9%. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту (40–60%) локализованного ПКР, у 25–30% больных ПКР при первичном

обследовании выявляют метастазы. При этом летальность больных в течение года с момента установления данного диагноза в России в последние годы несколько снизилась: с 18,3% в 2012 г. до 15,7% в 2016 г. [11].

Выживаемость тесно связана с первоначальной стадией заболевания: 5-летняя выживаемость составляет 50–90% у больных с локализованным опухолевым процессом и снижается до 0–13% у больных с генерализованным процессом [12]. Таким образом, заболеваемость запущенными формами и смертность от ПКР в России остаются высокими.

Рак ободочной кишки

Рак ободочной кишки занимает 2–3 место в структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и составляет от 4 до 6% всей онкологической заболеваемости. Частота диагнозов РОК в мире составляет 9,4% для мужчин и 10,1% для женщин в структуре онкологической заболеваемости. У почти 70% больных заболевание диагностируется в возрасте старше 65 лет. В России средний возраст больных с первично установленным диагнозом РОК в 2015 г. составил 68,1 года.

РОК может локализоваться в любых анатомических отделах, но частота их поражения неодинакова: преобладающей локализацией РОК является сигмовидная кишка – 50%, на втором месте слепая кишка – 21–23%. Остальные отделы поражаются гораздо реже. В 1–3% случаев наблюдается первично-множественная локализация опухолей.

В России с 2005 по 2015 г. отмечался рост распространенности РОК: на 100 тыс. населения в 2005 г. было зарегистрировано 85 больных, в 2015 г. – 133 больных, среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,24%. В 2015 г. стандартизованный показатель заболеваемости РОК составил 14,72 на 100 тыс. населения, а стандартизованный показатель смертности – 8,13 на 100 тыс. населения. При этом среднегодовой темп снижения смертности с 2005 до 2015 г. оказался статистически незначимым (0,29%).

Меланома кожи

Меланома – высокозлокачественная мезенхимальная опухоль с агрессивным клиническим течением, развивающаяся из меланоцитов и являющаяся одним из наиболее трудно поддающихся лечению видов злокачественных опухолей, при котором размер первичного очага не определяет степень тяжести и распространенности заболевания. Помимо меланомы кожи, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухолей, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы

последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения. Злокачественная меланома кожи составляет 1–4% всех онкологических заболеваний. На долю меланомы приходится около 4% от всех форм рака кожи, однако она является причиной 80% смертей в группе злокачественных новообразований кожи.

Отмечается стремительный рост заболеваемости меланомой кожи в различных странах. В России данный показатель остается не очень высоким (3,88 заболевших на 100 тыс. населения), хотя мировые тенденции роста заболеваемости также прослеживаются. За период с 2005 по 2015 г. наблюдался рост распространенности меланомы кожи: от 38 больных на 100 тыс. населения в 2005 г. до 57 больных на 100 тыс. населения в 2015 г.; таким образом, за 10 лет (2004–2014) прирост заболеваемости составил 20,14%. При этом в 2015 г. в России стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи составил 1,5 на 100 тыс. населения.

В данной статье представлен анализ прямых затрат на лекарственную терапию пяти самых высокочастотных онкологических заболеваний: рака молочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, рака ободочной кишки и меланомы кожи в г. Москве за период 2014–2016 гг.

Методы

Цель анализа – определить и сравнить бюджеты льготного лекарственного обеспечения пяти самых затратных онкологических нозологий за период 2015–2016 гг. в г. Москве.

Сотрудниками ГБУ «НПЦ КиОМТ ДЗМ» на основании проведенного анализа российских и международных клинических рекомендаций, с учетом утвержденных федеральных стандартов и порядков оказания медицинской помощи были построены модели прямых затрат на льготное лекарственное обеспечение по пяти высокочастотным видам рака. Вышеуказанные модели были построены в программе MS EXCEL на основании данных ГБУЗ «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения города Москвы» (ЦЛО), проводящего централизованный сбор и обработку информации об отпуске лекарственных препаратов по региональной и федеральной льготе по отдельным диагнозам, с учетом официально зарегистрированных в Государственном реестре предельных отпускных цен (в случае медикаментов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов) или цен на сайтах aptekamos.ru и pharminindex.ru. Эпидемиология, включающая распространенность, заболеваемость, смертность, формы и стадии пяти исследуемых видов злокачественных заболеваний, была описана на основании литературных данных, интервью со специалистами

Департамента здравоохранения в области онкологии, информации из электронных баз данных (Канцеррегистр) и ЦЛО. Построены калькуляторы стоимости пяти онкологических заболеваний с делением на стадии, виды, типы и формы раков.

При построении моделей рассматривались схемы лекарственной терапии с учетом курсовой дозы, количества курсов и других факторов, влияющих на общие затраты на лекарственную терапию. Кроме того, принималась во внимание направленность заболевания: стадия заболевания, распространенность процесса, степень злокачественности, а также наличие факторов, оказывающих влияние на эффективность терапии.

Результаты

Результаты проведенного эпидемиологического исследования пяти высокостратных онкологических заболеваний (рака молочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, рака ободочной кишки и меланомы кожи) позволили охарактеризовать структуру распределения пациентов по данным нозологиям в г. Москве (рис. 1).

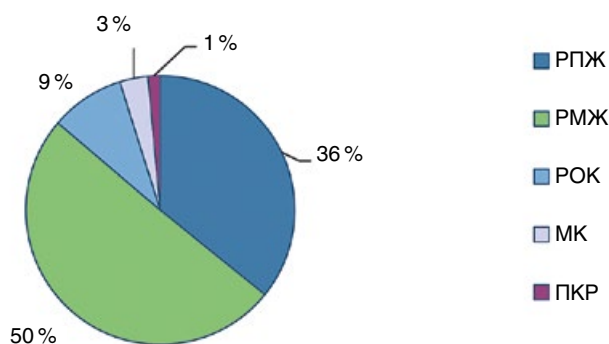


Рисунок 1. Распределение пациентов, страдающих самыми затратными онкологическими заболеваниями

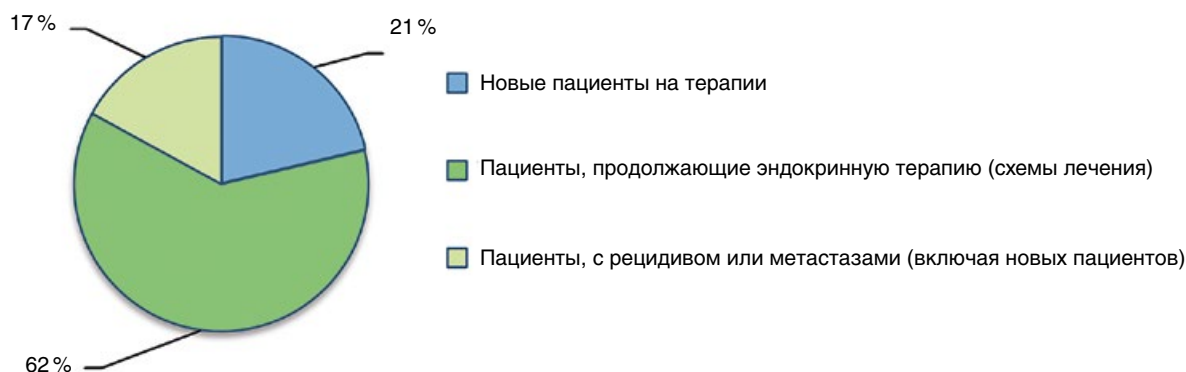


Рисунок 2. Распределение пациентов, страдающих раком молочной железы, по группам

Рак молочной железы

Особенности течения и возможности лечения РМЖ определяются не только распространенностью процесса (стадией заболевания) и степенью злокачественности, но и биологическими особенностями опухолевых клеток: экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2 статусом, возрастом и состоянием овариальной функции больной. От совокупности данных факторов зависит тактика выбора лекарственной терапии и затраты, что было учтено при построении моделей.

Пациенты, страдающие РМЖ, были представлены следующими группами: вновь выявленные пациенты (не включая случаи мРМЖ) – 21%; пациенты, продолжающие терапию с предыдущего года (получающие эндокринную терапию), – 62% и пациенты с рецидивом и метастазами (включая новых пациентов) – 17% (рис. 2).

Проведенный анализ показал, что из всех вновь выявленных пациентов, страдающих РМЖ, 71,8% получали лекарственную терапию; 23,3% получили только хирургическое лечение и находились под наблюдением врача, лекарственная терапия не проводилась; 4,9% умерло от злокачественного новообразования в течение одного года с момента установления диагноза. По данным Канцеррегистра и ЦЛО, из 71,8% пациентов, получавших лекарственную терапию в 2014–2016 гг., у 30% был выявлен HER2+ и у 70% – HER2– РМЖ, расходы на их лекарственную терапию составили 90 и 10% всех затрат на лечение новых пациентов соответственно.

Среди пациентов, начавших лечение в предыдущие годы и продолжающих эндокринную лекарственную терапию, препараты АГРГ (аналоги гонадотропин-рилизинг гормона: гозерелин, лейпрорелин и др.) получали 4,2% пациентов; АГРГ+ИА (аналоги гонадотропин-рилизинг гормона + ингибиторы ароматазы) – 3,1%; ИА (ингибиторы ароматазы: анастрозол, летрозол, эксеместан) – 69,1%; Т (тамоксифен) – 19,7%; Т+АГРГ (тамоксифен + аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) – 1,5%; Т+ИА (тамоксифен + ингибиторы ароматазы) – 2,4% (рис. 3).

На 17% пациентов с рецидивом или метастазами (включая 6,3% от вновь выявленных пациентов) приходится

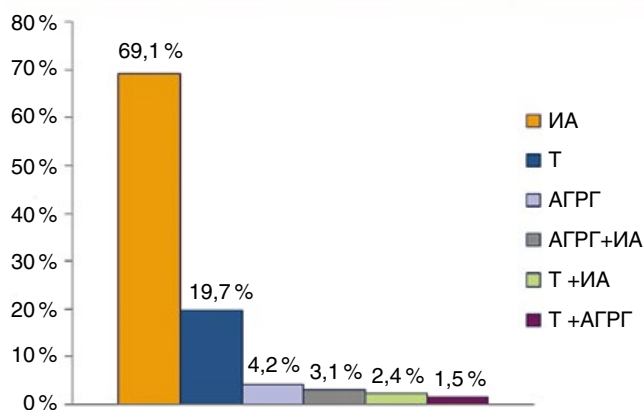


Рисунок 3. Лекарственная терапия пациентов, страдающих раком молочной железы, продолжающих терапию с предыдущего года

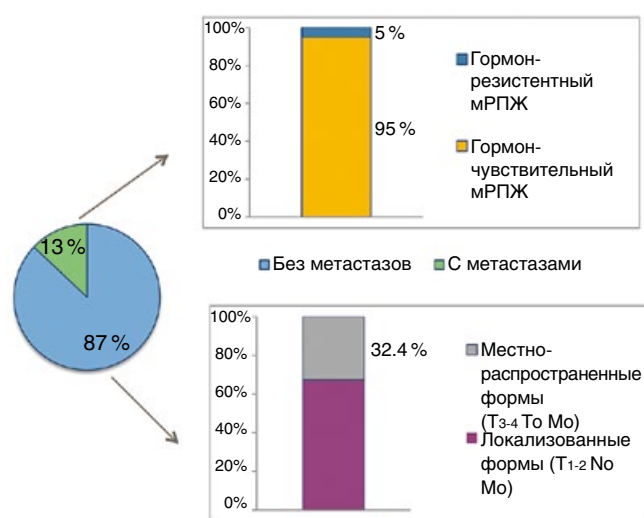


Рисунок 4. Распределение новых пациентов, страдающих раком предстательной железы

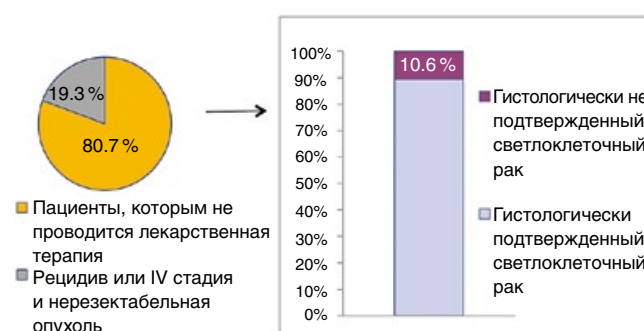


Рисунок 5. Распределение пациентов, страдающих почечно-клеточным раком

самая большая часть затрат (68%) на терапию РМЖ в г. Москве. Среди них 35% пациентов имели HER2+, на них было потрачено 59% от общей суммы расходов на лекарственную терапию РМЖ в г. Москве (87% от затрат на лекарственную терапию мРМЖ). При лекарственной терапии данной категории пациентов использовались следующие схемы, включающие лекарственные препараты (МНН): трастузумаб, трастузумаб-энтанзин, пертузу-

маб, пертузумаб + трастузумаб. На метастатических пациентах с HER2– (65%) затрачено 9% от общих расходов на лекарственную терапию РМЖ в г. Москве (13% затрат на лекарственную терапию мРМЖ).

Рак предстательной железы

Анализ заболеваемости пациентов, страдающих РПЖ, за период 2014–2016 гг. позволил сделать вывод о том, что среди принимающих лекарственную терапию больных РПЖ 32% были вновь выявленными пациентами, а 68% продолжали назначенную ранее терапию. Среди вновь выявленных пациентов у 87% не было метастазов, из них почти 67,6% имели локализованные формы РПЖ, а у остальных были диагностированы местно-распространенные формы (рис. 4).

Затраты на лекарственную терапию (лекарственные препараты (МНН): гозерелин, бикалутамид, флутамид, бусерелин и др.) в указанной группе пациентов составили 10,4% от всех расходов на лечение больных, страдающих РПЖ в г. Москве (53,5% затрат на вновь выявленных пациентов). Среди вновь выявленных пациентов с метастазами (13%) у 95% обнаружен гормоночувствительный рак предстательной железы, у 5% – гормонорезистентный. На данную категорию больных приходится 9% от общих затрат на пациентов с РПЖ (46,5% затрат на вновь выявленных пациентов). Среди пациентов с метастатическим раком, которые продолжали терапию, 85% были гормоночувствительными, 15% – гормонорезистентными.

Соотношение РПЖ с метастазами и без у пациентов, продолжающих терапию, оказалось таким же, как и у вновь выявленных пациентов – 13 и 87% соответственно.

Почечно-клеточный рак

Среди пациентов с ПКР лекарственную терапию получают только те, которые находятся на четвертой стадии заболевания, остальным проводится хирургическое лечение (рис. 5).

Среди пациентов, получающих лекарственную терапию, у 89,4% был диагностирован гистологически подтвержденный светлоклеточный рак. В первой линии у этих пациентов применялся сорафениб (57,3%), сунитиниб (20,3%), пазопаниб (18,2%), бевацизумаб + интерферон (3,5%) и темсиролиму (0,7%). Затраты на лечение пациентов данной группы составляют 93% от общих затрат для рака почки. При этом после терапии первой линии эффект от лечения не был достигнут у 5% больных, в связи с чем они переводились на поддерживающую терапию. Когорта пациентов, ответивших на терапию первой линии, составила 95%. Среди пациентов, продолжающих лечение и переведенных на вторую линию терапии в связи с прогрессированием заболевания, 4,2% составили пациенты, у которых ранее применялись ингибиторы ангиогенеза, и 95,8% – у которых применялись цитокины. В первой группе самыми назначаемыми препаратами стали со-

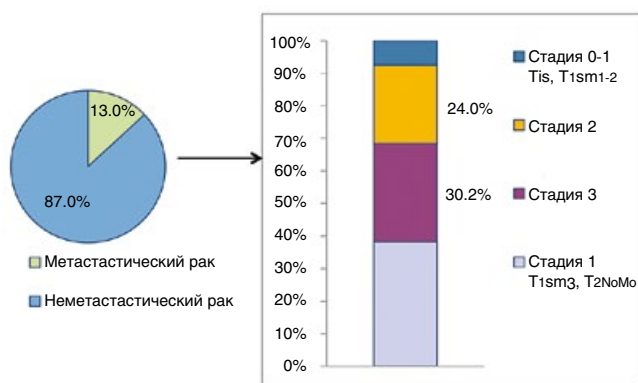


Рисунок 6. Распределение пациентов, страдающих раком ободочной кишки



Рисунок 7. Распределение больных меланомой кожи, получающих лекарственную терапию

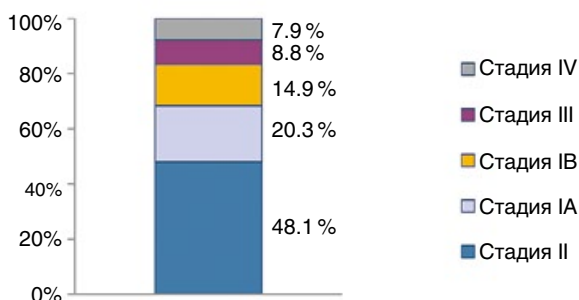


Рисунок 8. Распределение новых пациентов по стадиям

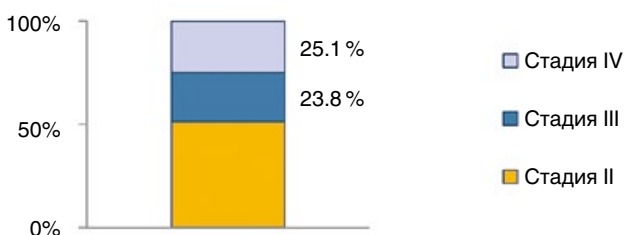


Рисунок 9. Распределение пациентов с рецидивом по стадиям

рафениб (32,3%), сунитиниб (24,2%), пазопаниб (23,9%) и эверолимус (16,2%). После терапии цитокинами сорафениб назначался в 39,3% случаев, сунитиниб – в 28,5% и пазопаниб – в 28,5%. У 10,6% пациентов на четвертой стадии заболевания гистологически не подтверждался диагноз светлоклеточного рака почки. Среди этих пациентов в первой линии применялся сорафениб (56,9%), сунитиниб (20,1%), пазопаниб (18,1%) и эверолимус (4,2%).

Таким пациентам назначалась только поддерживающая терапия с последующим наблюдением.

Рак ободочной кишки

Среди пациентов, страдающих РОК и получающих лекарственную терапию, 94% являлись вновь выявленными и только 6% продолжали лечение.

Пациенты с мРОК составили 13% от общего количества вновь выявленных больных. Расходы на лекарственную терапию вновь выявленных пациентов с метастатическим раком составили 58,3% от общих затрат на всех пациентов с РОК (72,7% от затрат на вновь выявленных пациентов). Наиболее часто наблюдались пациенты с распространенными метастазами в забрюшинные лимфоузлы, по брюшине, в кости или со множественными метастазами в легкие (70%); пациенты с изолированными метастазами в печень и (или) легкие резектабельные и потенциально резектабельные случаи составили 30%. Нерезектабельные метастазы в группе пациентов с изолированными метастазами встречались с частотой 15%, потенциально резектабельные – 25% и резектабельные – 60%. При лечении пациентов с мРОК использовались схемы в комбинации с высокостратными лекарственными препаратами (МНН): бевацизумабом, панитумумабом, цетуксимабом и др.

На пациентов с диагнозом «неметастатический РОК» (87% от общего количества вновь выявленных пациентов с РОК) приходится 21,9% от общих затрат на терапию пациентов с РОК (27,3% затрат на вновь выявленных пациентов). В зависимости от стадии заболевания пациенты с неметастатическим РОК распределялись следующим образом: 0 стадия – 7,5%, 1 стадия – 38,3%, 2 стадия – 24%, 3 стадия – 30,2% (рис. 6).

Меланома кожи

Тактика выбора лекарственной терапии при меланоме кожи зависит от стадии заболевания, наличия BRAF, c-Kit, NRAS мутаций. Для лечения пациентов, имеющих BRAF-мутацию (65% от общего количества пациентов), применялась монотерапия лекарственными препаратами (МНН) вемурафениб и дабрафениб и комбинированная терапия вемурафениб + траметиниб; для пациентов без BRAF-мутации применялась высокостратная моно- и комбинированная терапия с лекарственными препаратами (МНН) пембролизумаб, ниволумаб и ипилимумаб. Среди пациентов, страдающих меланомой кожи и получающих лекарственную терапию, 86% составили вновь выявленные пациенты, 8% – продолжающие терапию с предыдущего года и 6% – в стадии рецидива (не получавшие лекарственную терапию в предыдущем периоде в связи с ремиссией) (рис. 7).

Среди новых пациентов 20,3% находилось на стадии IA, 14,9% – на стадии IB, 48,1% – на стадии II, 8,8% – на стадии III, 7,9% – на стадии IV (рис. 8).

Пациентам со стадиями IA, IB, II проводится лекарственная терапия интерфероном альфа. Среди пациентов

в рецидиве 51,1% находились на стадии II, 23,8% – на стадии III и 25,1% – на стадии IV заболевания (рис. 9).

Затраты на лекарственную терапию вновь выявленных пациентов составили 37,1% от общих затрат на лечение меланомы кожи в г. Москве; затраты на пациентов, продолжающих терапию с предыдущего периода, – 37,8%; на пациентов с рецидивом – 25,1%.

Заключение

Таким образом, если общее количество пациентов, страдающих рассматриваемыми пятью видами злока-

чественных заболеваний и получивших лекарственную терапию, принять за 100%, то самый большой процент по распространенности заболевания занимает рак молочной железы (50% от всех больных), и далее распределение происходит следующим образом: рак предстательной железы (36%), рак ободочной кишки (9%), меланома кожи (3%) и почечно-клеточный рак (1%).

Если принимать затраты на лекарственную терапию всех пяти рассматриваемых видов злокачественных заболеваний за 100%, то самым затратоемким также является рак молочной железы (41% затрат), затем – меланома кожи (20%), почечно-клеточный рак (15%), рак ободочной кишки (13%) и рак предстательной железы (12%).

Информация об авторах

Ксения И. Полякова, м. н. с., ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

Мальвина Э. Холownia-Волоскова, научный сотрудник, ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: malwina.holownia@gmail.com

Михаил Ю. Бяхов, д. м. н., профессор, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; заместитель Главного внештатного специалиста-онколога, Департамент здравоохранения города Москвы, e-mail: m.byakhov@mknc.ru

Татьяна Н. Ермолаева, зав. отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа, ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru

Анна Г. Фисун, м. н. с., ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: PokatiloAnn@gmail.com

Виктория А. Дубовцева, научный сотрудник, ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: dubowtsewa.victoria@yandex.ru

Екатерина М. Олюшина, студент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

Мария В. Давыдовская, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Константин А. Кокушкин, директор, ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: kokushkinka@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-12-20

For citation: Poliakova K. I., Holownia-Voloskova M. E., Byakhov M. Yu., Ermolaeva T. N., Fisun A. G. et al. Comparative analysis of cost of drug therapy of the most high-cost oncological diseases in Moscow. *Malignant Tumours* 2018; 2: 12-20 (In Russ.)

Comparative analysis of cost of drug therapy of the most high-cost oncological diseases in Moscow

K. I. Poliakova¹, M. E. Holownia-Voloskova¹, M. Yu. Byakhov², T. N. Ermolaeva¹, A. G. Fisun¹, V. A. Dubovtseva¹, E. M. Olyushina³,
M. V. Davydovskaya¹, K. A. Kokushkin¹

¹ State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", Moscow, Russia

² Moscow State Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University

Abstract:

Objectives. According to literature and experts, prostate cancer (PC), breast cancer (BC), colon cancer (CC), melanoma (MEL) and renal cell carcinoma (RCC) are the most high-cost oncological diseases. The aim of our study was to calculate the charges for each of these nosologies from the point of view of Moscow's budget and compare them with each other.

Methods. To assess the annual costs of drug therapy in Moscow in patients with PC, BC, CC, MEL and RCC there has been developed an analytical model in MS Excel software, considering the data of Cancer Register, as well as literature sources.

Results. There has been estimated that if the costs of drug therapy for all five of assessed types of cancer are taken as 100%, then the most costly is BC (41% of costs), then MEL (20%), RCC (15%), CC (13%) and PC (12%). There has been also calculated, that if the number of patients with all five types of assessed cancer undergoing drug therapy, we would consider as 100%, the highest percentage of them is in BC (50% of all patients), then PC (36%), CC (9%), MEL (3%) and RCC (1%).

Conclusions. The structure of drug therapy costs in patients with PC, BC, MEL, CC and RCC in Moscow shows that the most expensive is the treatment of patients with melanoma (for 3% of patients Moscow City Health Department spends 20% of charges) and RCC (1% of patients spends 15% of charges).

Keywords: prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma, renal cell carcinoma, cost of illness analysis

Information about the authors

Ksenija I. Poliakova, Junior Research Scientist, State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", e-mail: ksenia.poliakova93@gmail.com

Malwina E. Holownia-Voloskova, Scientific Researcher, State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", e-mail: malwina.holownia@gmail.com

Mikhail Yu. Byakhov, MD, DSc Med, Professor, Deputy Director on Oncology, Moscow State Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov of Moscow Department of Healthcare; Deputy Chief Oncologist, Moscow Department of Healthcare, e-mail: m.byakhov@mknc.ru

Tatiana N. Ermolaeva, Head of the Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis Department, State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru

Anna G. Fisun, Junior Research Scientist, State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", e-mail: PokatiloAnn@gmail.com

Victoria A. Dubovtseva, Scientific Researcher, State Budgetary Institution of Moscow City "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare", e-mail: dubovtseva.victoria@yandex.ru

Ekaterina M. Olyushina, Student, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: catya.olyushina@yandex.ru

Maria V. Davydovskaya, MD, DSc Med, Professor, Deputy Director on Science, State Budgetary Institution of Moscow City “Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare”, e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Konstantin A. Kokushkin, Director, State Budgetary Institution of Moscow City “Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Scientific-Research Centre of Moscow Department of Healthcare”, e-mail: kokushkinka@gmail.com

Литература • References

1. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Литвиненко М. М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации. 2012. Т. 5. № 1. С. 4–9. [Yagudina R. I., Zinchuk I. Yu., Litvinenko M. M. Analiz “stoimosti bolezni”: vidy, metodologiya, osobennosti provedeniya v Rossiyskoy Federatsii. *Farmakoeconomika*. 2012. Vol. 5. No. 1. P. 4–9 (In Russ.)].
2. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Деркач Е. В., Свешникова Н. Д. Анализ стоимости болезни – проблемы и пути решения // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8. № 3. С. 6–12. [Omel'yanovskiy V. V., Avksent'eva M. V., Derkach E. V., Sveshnikova N. D. Analiz stoimosti bolezni – problemy i puti resheniya. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011. Vol. 8. No. 3. P. 6–12 (In Russ.)].
3. Кокушкин К. А. Основы фармакоэкономики // Московская медицина. 2017. № 5 (20). С. 68–73. [Kokushkin K. A. Osnovy farmakoeconomiki. *Moskovskaya meditsina*. 2017. No. 5 (20). P. 68–73 (In Russ.)].
4. Пак Д. Д., Рожкова Н. И., Ермошченкова М. В., Назаров А. А., Фомин Д. К., Рубцова Н. А. Электроимпедансная томография в скрининге заболеваний молочной железы // Медицинская визуализация. 2012. № 2. С. 35. [Pak D. D., Rozhkova N. I., Ermoshchenkova M. V., Nazarov A. A., Fomin D. K., Rubtsova N. A. Elektroimpedansnaya tomografiya v skringing zabolevaniy molochnoy zhelezy. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2012. No. 2. P. 35 (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)/под ред. В. М. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2013. 289 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Eds. V. M. Chissov, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow, 2013. 289 p. (In Russ.)].
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: FGBU “MNIIOI im. P. A. Gertsena” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
7. Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Матвеев В. Б., Ньюшко К. М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. Ассоциация онкологов России. Москва: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2014. 43 с. [Alekseev B. Ya., Kaprin A. D., Matveev V. B., Nyushko K. M. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka predstatel'noy zhelezy. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Moscow: Izdatel'skaya gruppа RONTs im. N. N. Blokhina RAMN, 2014. 43 p. (In Russ.)].
8. Давыдов М. И. Онкология. Клинические рекомендации. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. 680 с. [Davydov M. I. Onkologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Izdatel'skaya gruppа RONTs, 2015. 680 p. (In Russ.)].
9. Артамонова Е. В. Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2014. № 1 (14). [E. V. Artamonova. Novye vozmozhnosti terapii khimiorезistentnogo raka molochnoy zhelezy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya*. 2014. No. 1 (14) (In Russ.)].
10. Глыбочко П., Аляев Ю., Дзеранов Н. и др. Виртуальное моделирование операций при опухоли почки // Врач. 2013. № 10. С. 2–8. [Glybochko P., Alyaev Yu., Dzeranov N. et al. Virtual'noe modelirovanie operatsiy pri opukholi pochki. *Vrach*. 2013. No. 10. P. 2–8 (In Russ.)].
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2016. 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Moscow, 2016. 236 p. (In Russ.)].
12. Алексеев Б. Я., Говоров А. В., Шпот Е. В., Акопян Г. Н. Рак паренхимы почки // Урология. Российские клинические рекомендации/под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 279–312. [Alekseev B. Ya., Govorov A. V., Shpot' E. V., Akopyan G. N. Rak parenkhimy pochki. In: *Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. Eds. Yu. G. Alyaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar'. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. P. 279–312 (In Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-21-30

Собственный опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики г. Москвы и Московской области

В. В. Марфуттов¹, Д. В. Филоненко², А. В. Белоногов², И. И. Андреяшкина¹, А. В. Бяхов¹, Л. В. Крамская³, Т. В. Карандеева³, В. Н. Мехтиев³, Д. А. Осирко³, И. Р. Суслова⁴, М. О. Скорина⁴, О. В. Романчук⁴, М. А. Самышина⁴, В. Е. Шикина⁵, Д. В. Козлов⁶, О. В. Хрупало⁷, Е. В. Тювинова⁸, В. М. Шерстнев⁹, И. С. Чернов⁹, Д. Д. Колоколов¹⁰, Е. И. Коноплева¹¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² Дневной стационар №1 ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», онкологический диспансер, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Онкологический диспансер №4 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», Московская область, Балашиха, Россия

⁶ ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал №5, Москва, Россия

⁷ ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал №3, Москва, Россия

⁸ ГБУЗ «Городская поликлиника №201 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Зеленоград, Россия

⁹ ГБУЗ «Онкологический диспансер №5 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹⁰ ГБУЗ «Городская поликлиника №195 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹¹ Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Резюме:

Введение. Эрибулин – ингибитор динамики микротрубочек нетаксанового ряда, зарегистрирован в России для пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания; предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. В настоящей работе представлен собственный опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики г. Москвы и Московской области.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ опыта применения эрибулина в г. Москве и Московской области у 202 пациентов с мРМЖ с января 2016 по февраль 2017 г. для оценки эффективности и безопасности препарата. Все больные получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака. Средний возраст пациентов на момент включения в анализ составил 58 лет (28–81). Статус общего состояния по шкале ECOG 0–1 зарегистрирован у 81,3% (100/123) больных, статус ECOG 2–3 – у 18,7% (23/123) пациентов. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии эрибулином – 4 (2–17). Пациенты получали эрибулин в 1–7 линиях химиотерапии по поводу метастатической формы заболевания. Среднее количество пораженных органов – 2 (1–5).

Результаты. Полные регрессии (ПР) отмечены у 3 (2%) больных, частичная регрессия (ЧР) – у 24 (15,7%) пациентов, стабилизация заболевания – у 89 (58,2%). Прогрессирование болезни зафиксировано у 37 (24,1%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на терапии эрибулином мРМЖ составила 4,64 мес. (95% ДИ 2,97–6,87). Стабилизация заболевания более 6 мес. зарегистрирована у 28 (18,3%) больных. Наиболее значимой токсичностью стали нейтропения и полинейропатия (21 (10,4%) и 7 (3,5%) пациентов соответственно). Редукция дозы эрибулина в связи с развитием нейтропии потребовалась 26 (12,9%) больным.

Частота объективного ответа (ЧОО) при терапии эрибулином зависела от линии химиотерапии: в 1–3 линиях эффективность лечения была выше – ЧОО составила 21,6% по сравнению с 4-й и последующими линиями с ЧОО в 12,3%. При HER2-положительном мРМЖ эрибулин продемонстрировал значительно лучшие результаты по ВБП в комбинации с трастузумабом по сравнению с монотерапией (медиана 4,64 мес. (95% ДИ 2,94–6,6) и 2,58 мес. (95% ДИ 2,15–3,6) соответственно).

Выводы. Проведенный анализ подтверждает, что эрибулин, обладая предсказуемым и управляемым профилем безопасности, является эффективным препаратом для терапии пациентов с различными подтипами мРМЖ в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: эрибулин, метастатический рак молочной железы, опыт применения, безопасность, эффективность, реальная клиническая практика

Введение

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразо-

ваний у женщин на протяжении десятилетий [1]. Основной причиной высокой смертности от рака молочной железы является выявление болезни на поздних стадиях, что требует системного подхода в лечении. Хирургический этап

в составе комплексной терапии диссеминированного рака молочной железы, как правило, сводится к санирующим операциям при распаде опухоли. Лучевая терапия применяется с паллиативной целью в случаях развития болевого синдрома на фоне метастазов в кости. Химиотерапия остается ведущим методом лечения диссеминированной болезни и направлена на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Не существует стандартных подходов к проведению 2-й и последующих линий химиотерапии метастатического рака молочной железы [2]. Основной задачей для онколога является индивидуальное планирование программы поэтапной химио-гормонотерапии, таргетного лечения с учетом фенотипа опухоли, а также особенностей метастазирования для обеспечения максимально возможной длительности контроля над болезнью и приемлемой переносимости.

Интерес представляет препарат эрибулин, являющийся ингибитором динамики микротрубочек нетаксанового ряда, синтетически полученный алкалоид галихондрин В (halichondrin В), изолированный из морской губки *Halichondria okadai*. Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что в итоге приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза [3–6]. Эрибулин также воздействует на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью механизмов, не связанных с его антимитотическим эффектом. Эти дополнительные эффекты изучены в экспериментальных работах и включают ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия ее центральной части, снижается гипоксия; при этом наблюдается фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимальной трансформации [7, 8].

В исследовании EMBRACE эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум две линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес. против 10,5 мес. ($p=0,014$) [9]. В исследовании 301 при сравнении с капецитабином преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес. не достигло статистической значимости ($p=0,056$) [10].

При проведении объединенного анализа двух крупных рандомизированных исследований (EMBRACE и 301) были исключены пациенты, получившие в рамках исследования 1-ю линию химиотерапии по поводу распространенного заболевания. В группу эрибулина были включены 946 пациентов, в группу контроля (терапия

по выбору врача из EMBRACE и капецитабин из 301 исследования) – 698 пациентов. Эрибулин достоверно увеличивал медиану общей выживаемости (ОВ) пациентов с мПМЖ по сравнению с группой контроля: 15 мес. против 12,6 мес., $p=0,002$. Наибольшее преимущество по показателю общей выживаемости было продемонстрировано в подгруппах с HER2-отрицательным мПМЖ (15,1 мес. против 12,0 мес., $p<0,001$) и с тройным отрицательным мПМЖ (12,4 мес. против 8,1 мес., $p=0,005$) [11].

Более раннее назначение эрибулина по сравнению с другими вариантами терапии обеспечивает максимальное увеличение общей выживаемости больных мПМЖ. В исследовании EMBRACE, в рамках которого эрибулин сравнивался с монотерапией по выбору врача, было показано, что у пациенток, ранее получивших не более трех схем химиотерапии, включая неoadъювантные режимы, медиана ОВ в группе эрибулина достигла 13,3 мес., в то время как в более интенсивно предлеченной подгруппе (>3 схем химиотерапии в анамнезе) этот показатель составил 11,7 мес. [12].

Опубликованный в 2018 г. подгрупповой анализ в рамках исследования 301 продемонстрировал преимущество эрибулина по сравнению с капецитабином во 2-й линии терапии HER2-отрицательного мПМЖ [13]. Из 1102 пациентов, включенных в исследование 301, в данный поданализ попали 392 (36%) пациента с HER2-отрицательным мПМЖ, получавших терапию во 2-й линии. Медиана ВВП, по данным исследователей, не различалась между группами эрибулина и капецитабина (4,2 мес. по сравнению с 4,0 мес. соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ 0,69–1,08; $p=0,192$). ЧОО также была сопоставима (9,7% в группе эрибулина по сравнению с 8,7% в группе капецитабина; $p=0,86$). При этом в подгруппе пациентов с HER2-отрицательным мПМЖ, получавших препараты сравнения во 2-й линии терапии, было продемонстрировано преимущество эрибулина по показателю ОВ в сравнении с капецитабином (16,1 мес. по сравнению с 13,5 мес. соответственно; ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97; $p=0,026$) [13].

Особого внимания заслуживает профиль переносимости и безопасности эрибулина. Нейтропения и периферическая полинейропатия являются наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии эрибулином (по данным инструкции по применению, все степени нейтропении и полинейропатии регистрируются в 53,6 и 35,9% случаев соответственно) [14].

Частота развития нейтропении 3–4 степеней тяжести при применении эрибулина составляет 46%, при этом данное нежелательное явление является обратимым и некумулятивным [14]. Среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении составляет 8 дней. Только в 1% случаев выраженная нейтропения приводила к отмене терапии эрибулином [14].

Частота развития периферической полинейропатии 3–4 степеней тяжести при применении эрибулина составляет 7,4%. Медиана времени до развития периферической

нейропатии 2-й степени тяжести составляет 13 недель (что эквивалентно четырем циклам терапии эрибулина) [14]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что у пациентов, имевших нейропатию в анамнезе, отсутствовал риск развития новых или ухудшения уже имеющихся симптомов при лечении эрибулином по сравнению с пациентами, не имевшими данных нарушений до назначения препарата [14].

Кроме рандомизированных исследований, большую ценность для клиницистов представляют наблюдательные программы, помогающие оценить воспроизводимость результатов, ранее полученных в рамках крупных клинических исследований, в рутинной клинической практике. Данные об эффективности и переносимости эрибулина в рутинной клинической практике были получены в разных странах, в том числе и в России [15–18].

Важно отметить, что в реальной клинической практике хорошая переносимость эрибулина была подтверждена в рамках исследования у больных разных возрастных групп, включая пожилых пациентов. По данным исследования с включением 476 пациенток с мРМЖ (из них 48 старше 70 лет), эффективность препарата не зависела от возраста больных: показатели ВБП и ОВ были сопоставимы в сравниваемых группах [19].

На основании полученных данных был сделан вывод, что эрибулин является эффективным препаратом для лечения мРМЖ с управляемым профилем токсичности, доказавшим эти результаты в крупных рандомизированных исследованиях, что также подтверждают данные из реальной клинической практики. С учетом всего вышесказанного большой интерес представляет получение и анализ собственного опыта использования эрибулина. В данной работе представлен опыт применения препарата эрибулин в условиях реальной клинической практики г. Москвы и Московской области.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения эрибулина в восьми лечебных учреждениях г. Москвы и Московской области в условиях рутинной клинической практики. Анализ данных охватывает период с января 2016 по февраль 2018 г. В анализ включены 202 пациента с морфологически верифицирован-

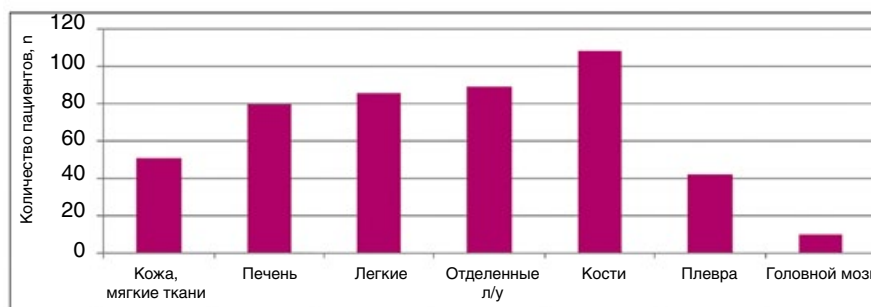


Рисунок 1. Локализация метастазов РМЖ у пациенток, получивших терапию эрибулином (n=202)

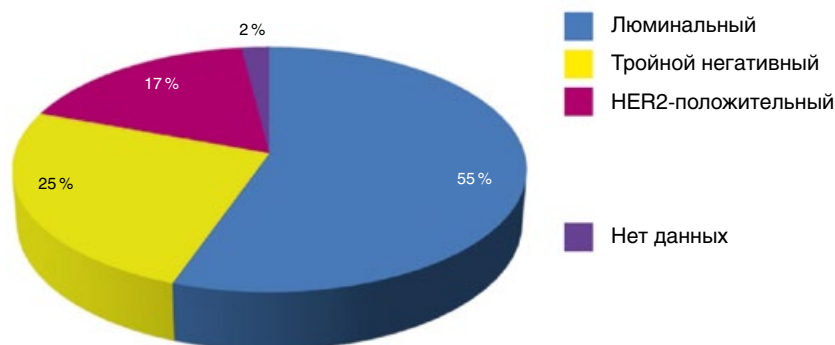


Рисунок 2. Распределение больных по подтипам мРМЖ (n=202)

ным мРМЖ, которые получили лечение эрибулином. Все больные имели гистологическую верификацию диагноза, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга, статус по шкале ECOG от 0 до 3. Все пациенты получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака. Биологический подтип опухоли определялся по данным иммуногистохимического исследования.

Больным проводилась терапия эрибулином в дозе 1,4 мг/м² внутривенно 2–5 мин. в 1-й и 8-й дни 21-дневного курса. В случае развития клинически значимой токсичности принималось решение о редукции дозы эрибулина до 1,1 мг/м² и далее до 0,7 мг/м² согласно инструкции по применению препарата. Терапия эрибулином проводилась до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациентки от продолжения лечения. По показаниям проводилась сопроводительная терапия (включая колониестимулирующие факторы, эритропоэтины и т.д.). Стоит отметить, что большая часть пациенток получала терапию в условиях дневного стационара.

Средний возраст пациенток составил 58 лет (28–81). Объективный статус по шкале ECOG 0–1 имели 100 из 123 (81,3%) проанализированных пациенток, ECOG 2–3 – 23 из 123 (18,7%). Среднее число пораженных зон составило 2, в диапазоне от 1 до 5. У 75 (37,1%) пациенток

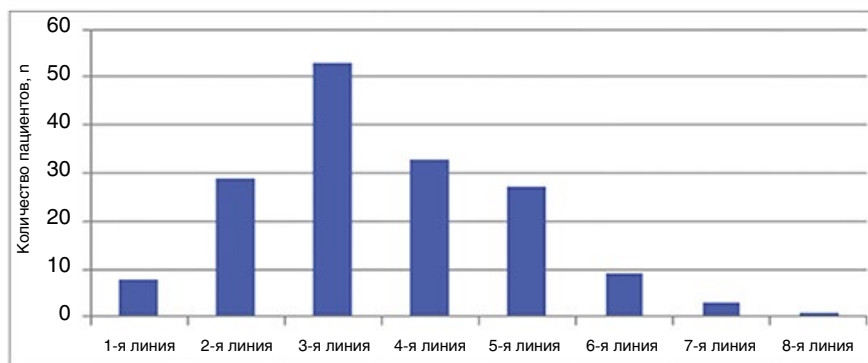


Рисунок 3. Линии химиотерапии назначения эрибулина у пациенток с HER2 (-) мРМЖ (n=163, 81%)

на начало терапии определялось более двух метастатических очагов. Висцеральные метастазы отмечались у 130 (64,4%) больных. Локализация метастазов была различной, включая метастазы в головной мозг в 10% случаев. Распределение метастазов по органам указано на рис. 1.

Ранее пациентки получали химиотерапию как в адъювантном режиме, так и по поводу метастатического заболевания. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатического заболевания составила 2 (диапазон 0–7). Антрациклины и таксаны получили 129 из 141 пациентов (94,3%), только антрациклины – 2 пациента из 141 (1,5%), только таксаны – 6 из 141 пациентов (4,2%), капецитабин в анамнезе был у 92 из 141 пациентов (65%).

Распределение больных (n=202) по подтипам мРМЖ указано на рис. 2.

Большинство пациенток, 112 (55%), имели люминальный фенотип опухоли, 51 (25%) пациентка – тройной негативный (ТН) фенотип, 35 (17%) – HER2-положительный. У 4 (2%) больных рецепторный статус был неизвестен.

Статистический анализ

Целью данного ретроспективного анализа являлась оценка эффективности и безопасности применения эрибулина в условиях реальной клинической практики лечебных учреждений г. Москвы и Московской области. Для оценки эффективности использовались следующие критерии: 1) частота объективного ответа (ЧОО); 2) контроль роста опухоли (КРО); 3) выживаемость без прогрессирования (ВБП). Отдаленные результаты лечения, такие как однолетняя, трех-, пятилетняя выживаемость, общая выживаемость (ОВ), в нашем анализе не оценивались.

Для оценки противоопухолевого ответа применялись различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Под полной регрессией (ПР) подразумевалось полное исчезновение всех проявлений болезни; под частичной регрессией (ЧР) – уменьшение очагов (в наибольшем измерении) более чем на 30%; под стабилизацией заболевания (СЗ) – уменьшение очагов менее чем на 30% либо рост очагов не более чем на 20%; под прогрессированием заболевания (ПЗ) – рост очагов более чем на 20% либо появление новых очагов.

Частота объективного ответа (ЧОО) – сумма полных и частичных регрессий. Частота клинической эффективности (ЧКЭ) – сумма полных и частичных регрессий и стабилизации заболевания более 6 мес. Контроль роста опухоли (КРО) – сумма полных, частичных регрессий, а также стабилизации заболевания вне зависимости от длительности. Выживаемость без прогрессирования измерялась от даты начала терапии до прогрессирования или смерти больного и рассчитывалась по методу Каплан – Майера. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC.

Результаты. Эффективность

В самой многочисленной группе с HER2-отрицательным мРМЖ (81%, n=163) пациентки получали эрибулин, начиная с 1-й и заканчивая 8-й линией терапии мРМЖ. Большинство из них (52%) получили эрибулин в 3-й линии (рис. 3). Медиана числа курсов эрибулина составила 4, также выявлялись пациентки с длительным контролем над заболеванием, получившие 17 курсов.

Эффективность терапии эрибулином при HER2-отрицательном мРМЖ оценена у 153 больных. Полная регрессия отмечена у 3 (2%); частичная регрессия – у 24 (15,7%); стабилизация заболевания достигнута у 89 (58,2%) пациенток, из них более 6 мес. она отмечалась у 28 (18,3%). Прогрессирование заболевания было отмечено у 37 (24,1%) пациенток. Медиана ВБП составила 4,76 мес. (95% ДИ 2,97–6,87), частота объективного ответа – 17,7%, контроль роста опухоли – 75,9% (табл. 1).

Проанализирована эффективность эрибулина в зависимости от линии химиотерапии. У больных, получавших препарат на более ранних этапах лечения, объективный ответ регистрировался в два раза чаще по сравнению с пациентами, получавшими препарат в поздних линиях (рис. 4).

При проведении анализа эффективности эрибулина в зависимости от фенотипа HER2-отрицательного мРМЖ среди пациенток с люминальным фенотипом опухоли (n=106) у двух больных (2%) зарегистрирована полная

Таблица 1. Эффективность терапии эрибулином при HER2 (-) мРМЖ (n=153)

Параметр	Значение
Полная регрессия	3 (2%)
Частичная регрессия, n (%)	24 (15,7%)
Стабилизация заболевания, n (%)	89 (58,2%)
Стабилизация заболевания > 6 мес., n (%)	28 (18,3%)
Прогрессирование заболевания, n (%)	37 (24,1%)
Медиана ВБП, мес., (95% ДИ)	4,76 (2,97–6,87)

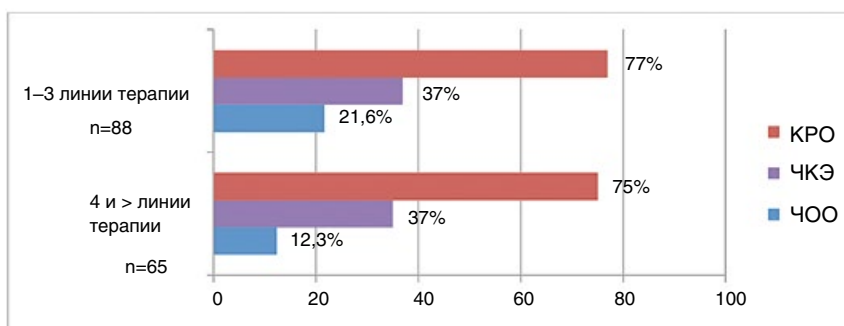


Рисунок 4. Эффективность эрибулина при мРМЖ при HER2 (-) мРМЖ (n=153) в зависимости от линии терапии

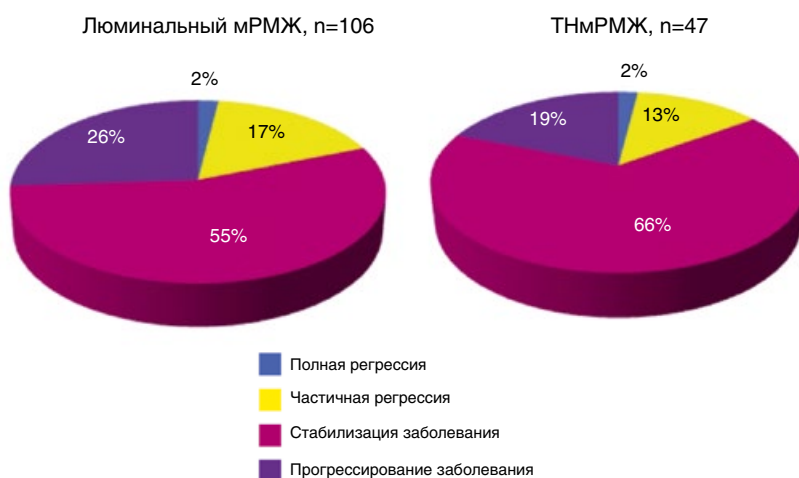


Рисунок 5. Частота ответов на терапию эрибулином в зависимости от подтипа HER2 (-) (n=153)

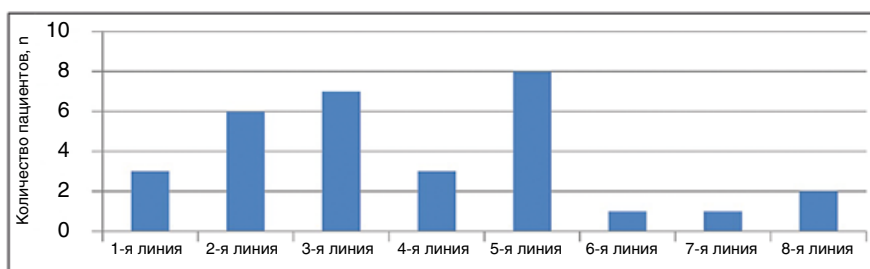


Рисунок 6. Линии химиотерапии эрибулином у пациенток с HER2-положительным мРМЖ (n=35)

регрессия опухоли, у 18 пациенток (17%) отмечены частичные ремиссии, у 58 (55%) – стабилизация, у 28 (26%) – прогрессирование заболевания.

Среди пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли (n=47) у одной (2%) наблюдалась полная регрессия опухоли, у шести (13%) отмечена частичная регрессия, у 31 (66%) – стабилизация и у 9 (19%) – прогрессирование заболевания (рис. 5).

Следует отметить, что при сравнении медианы ВБП больных люминальным HER2-отрицательным и тройным отрицательным мРМЖ статистически достоверной разницы не достигнуто: 4,84 мес. (95% ДИ 2,8–6,98) и 4,64 мес. (95% ДИ 3,14–6,6) соответственно, p=0,072.

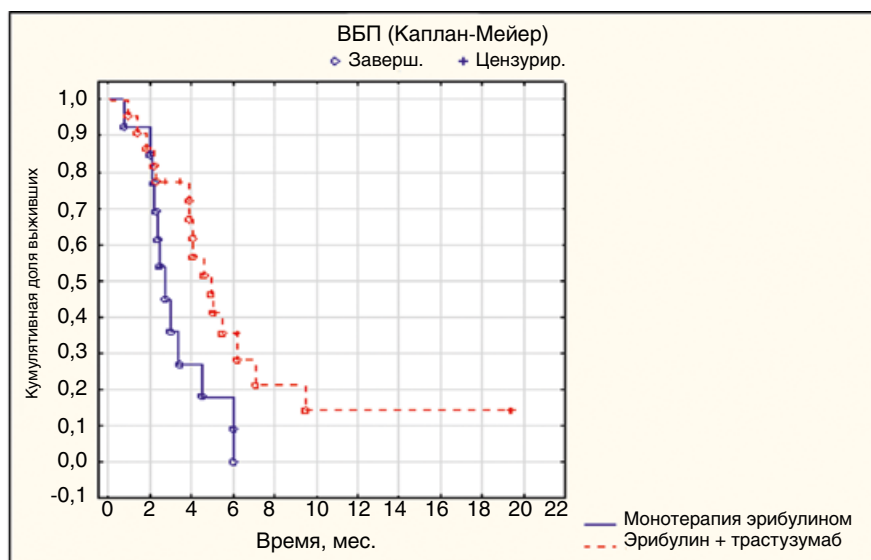
Среди пациенток с HER2-положительным мРМЖ (n=35) количество проведенных курсов эрибулина варьировало от 2 до 27, медиана составила 5. При этом монотерапия эрибулином проводилась у 13 больных (37,2%), в комбинации с трастузумабом препарат получили 22 пациентки (62,8%). Больным HER2-положительным мРМЖ эрибулин назначали в 1–8 линиях терапии, большинству (23%) – в 5-й линии (рис. 6).

Эффективность терапии эрибулином при HER2-положительном мРМЖ оценивалась у 35 больных. Полных регрессий не выявлено. Частичная регрессия достигнута у двух (5,7%), стабилизация заболевания – у 16 (45,7%) пациенток, из них длительная стабилизация (более 6 мес.) отмечалась у 8 (22,8%) больных. Прогрессирование заболевания было отмечено у 17 (48,6%) пациенток. Медиана ВБП составила 3,98 мес. (95% ДИ 2,23–6,0), частота объективного ответа – 15,7%, контроль роста опухоли – 51,4% (табл. 2).

Также был проведен анализ эффективности эрибулина у больных HER2-положительным мРМЖ (n=35) в зависимости от наличия или отсутствия в терапии трастузумаба. Отмечено значимое преимущество ВБП при назначении эрибулина в комби-

Таблица 2. Распределение пациенток по эффективности лечения эрибулином при HER2 (+) мРМЖ (n=35)

Параметр	Значение
Полная регрессия	–
Частичная регрессия, n (%)	24 (15,7 %)
Стабилизация заболевания, n (%)	16 (45,7 %)
Стабилизация заболевания > 6 мес., n (%)	8 (22,8 %)
Прогрессирование заболевания, n (%)	17 (48,6 %)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	3,98 (2,23–6,0)

**Рисунок 7.** Эффективность эрибулина при HER2 (+) мРМЖ в зависимости от наличия трастузумаба (n=35)

нации с трастузумабом в сравнении с монотерапией эрибулином: 4,64 мес. (95% ДИ 2,94–6,6) и 2,58 мес. (95% ДИ 2,15–3,6) соответственно, $p=0,021$ (рис. 7).

С целью определения клинических предикторов эффективности терапии эрибулином проведено сравнение ВБП в зависимости от возраста: у больных до 50 лет и старше 50 лет достоверной разницы не выявлено (медиана ВБП 4,81 мес. (95% ДИ 3,27–6,51) и 4,65 мес. (95% ДИ 1,94–7,1) соответственно, $p=0,19$). Также не выявлено разницы в сравнении ВБП при терапии эрибулином в зависимости от локализации метастазов, поражения висцеральных органов. Дальнейший поиск возможных клинических предикторов эффективности эрибулина будет возможен при включении в анализ большего количества пациентов.

Информация об авторах

Василий В. Марфут, врач-онколог, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Дмитрий В. Филоненко, к. м. н., врач-онколог дневного стационара №1 ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения города Москвы

Безопасность

Эрибулин имел управляемый профиль безопасности. Наиболее клинически значимыми видами токсичности (3–4 степень) были нейтропения, лейкопения, полинейропатия. Нейтропения 3–4 степеней наблюдалась у 21 (10,4%) пациента, лейкопения 3–4 степеней – у 10 (4,6%), полинейропатия 3–4 степеней – у 7 (3,5%). Из 202 больных терапия отменена по причине нежелательных явлений только у трех (1,5%).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ данных, которые были получены из рутинной клинической практики, подтвердил эффективность эрибулина при лечении пациентов с различными биологическими подтипами мРМЖ: в качестве монотерапии – в случае HER2-отрицательного и тройного отрицательно фенотипа, в комбинации с трастузумабом – при HER2-положительном мРМЖ. Помимо увеличения ОВ, важными факторами эффективности проводимого лечения данным цитостатиком являются удовлетворительная переносимость препарата, удобство применения (короткая в/в инфузия), возможность

двухступенчатой редукции дозы, что позволяет увеличить приверженность пациентов к терапии и максимально использовать потенциальный химиотерапевтический эффект эрибулина.

Полученные и описанные выше результаты способствуют дальнейшему изучению эрибулина при мРМЖ в рутинной клинической практике, в том числе поиску возможных клинических предикторов эффективности эрибулина.

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

Александр В. Белоногов, к. м. н., зав. дневным стационаром № 1 ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения города Москвы

Ирина И. Андреяшкина, д. м. н., зам. главного внештатного специалиста – онколога ДЗМ, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Антон В. Бяхов, врач-онколог, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Людмила В. Крамская, врач-онколог, зав. 2-м онкологическим отделением, Онкологический диспансер, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»

Татьяна В. Карандеева, врач-онколог, онкологический диспансер, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»

Вадим Н. Мехтиев, врач-онколог, зав. онкологическим диспансером, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»

Денис А. Осирко, врач-онколог, зам. зав. диспансером по медицинской части, онкологический диспансер, «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»

Ирина Р. Сулова, зав. отделением дневной стационар, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения города Москвы»

Маргарита О. Скорина, врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения города Москвы»

Ольга В. Романчук, врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения города Москвы»

Елена А. Самышина, к. м. н., окружной специалист, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения города Москвы»

Валентина Е. Шикина, зав. отделением дневной стационар, ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер»

Дмитрий В. Козлов, зав. отделением онкологии, ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал № 5

Ольга В. Хрупало, окружной специалист, ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал № 3

Елена В. Тювинова, врач-онколог, ГБУЗ «Городская поликлиника № 201 Департамента здравоохранения города Москвы»

Виктор М. Шерстнев, к. м. н., зав. отделением химиотерапии, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения города Москвы»

Игорь С. Чернов, к. м. н., врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения города Москвы»

Джеймс Дж. Колоколов, врач-онколог, ГБУЗ «Городская поликлиника № 195 Департамента здравоохранения города Москвы»

Елена И. Коноплева, врач, факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-21-30

For citation: Marphutov V. V., Filonenko D. V., Belonogov V. A., Andreyashkina I. I., Byakhov A. V. et al. The experience with eribulin in real clinical practice from Moscow and Moscow region. *Malignant Tumours* 2018; 2:21–30 (In Russ.)

The experience with eribulin in real clinical practice from Moscow and Moscow region

V. V. Marphutov¹, D. V. Filonenko², V. A. Belonogov², I. I. Andreyashkina¹, A. V. Byakhov¹, L. V. Kramskaya³, T. V. Karandeeva³, V. N. Mehtiyev³, D. A. Oskirko³, I. R. Suslova⁴, M. O. Skorina⁴, O. V. Romanchuk⁴, M. A. Samyshina⁴, V. E. Shikina⁵, D. V. Kozlov⁶, O. V. Hrupalo⁷, E. V. Tyuvina⁸, V. M. Sherstnev⁹, I. S. Chernov⁹, J. J. Kolokolov¹⁰, E. I. Konopleva¹¹

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow, Russia

⁴ Oncologic Center No. 4, Moscow, Russia

⁵ Moscow Regional Oncological Center, Moscow region, Russia

⁶ Diagnostic Clinical Center No. 1, Branch No. 5, Moscow, Russia

⁷ Diagnostic Clinical Center No. 1, Branch No. 3, Moscow, Russia

⁸ City polyclinic No. 201, Moscow, Zelenograd, Russia

⁹ Oncologic Center No. 5, Moscow, Russia

¹⁰ City polyclinic No. 195, Moscow, Russia

¹¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

Abstract:

Introduction. Eribulin, an non-taxane microtubule inhibitor, has been registered in Russia for patients with locally advanced or metastatic breast cancer (mBC) who received at least one chemotherapy regimen for a advanced disease, previous therapy should include anthracyclines and taxanes in adjuvant or metastatic setting, except the patients who could not be prescribed these drugs. We present our experience with eribulin in real clinical practice in Moscow and the Moscow Region.

Patients and methods. We conducted a retrospective analysis of the experience with the use of eribulin in Moscow and the Moscow Region in 202 patients with mBC from January 2016 to February 2017 to assess the effectiveness and safety of the drug. All patients received previous therapy with anthracyclines and taxanes for locally advanced and/or metastatic cancer. The average age of patients at the time of inclusion in the analysis was 5 years (28–81). The status of the general condition on the ECOG 0-1 scale was registered in 81.3% (100/123) of patients, the status of ECOG 2-3 in 18.7% (23/123) of patients. The median of the number of courses of chemotherapy with eribulin is 4 (2–17). Patients received eribulin in 1-7 chemotherapy lines for metastatic disease. The average number of affected organs is 2 (1–5).

Results. Complete response (CR) was in 3 (2%) patients. Partial response (PR) was in 24 (15.7%) patients, stabilization of the disease – in 89 (58.2%). Progression of the disease was recorded in 37 (24.1%) patients. The median of progression-free survival (PFS) on the therapy was 4.64 (95% CI 2.97-6.87) months. Stabilization of the disease for more than 6 months was registered in 28 (18.3%) patients. The most significant toxicity was neutropenia and polyneuropathy (21 patients (10.4%) and 7 patients (3.5%), respectively).

Dose reduction due to neutropenia was required by 26 patients (12.9%). The objective response rate (ORR) depended on the chemotherapy line: in 1-3 lines the efficacy of the treatment was higher: the ORR was 21.6%, compared to the 4th and subsequent lines – 12.3%, respectively. With HER2-positive mBC, eribulin showed clinically significant results in combination with trastuzumab.

Conclusions. Our analysis confirms that eribulin has a predictable and manageable safety profile, is an effective drug for the treatment of patients with different subtypes of mBC in a real clinical setting.

Keywords: eribulin, metastatic breast cancer, experience, safety, efficacy, real clinical practice

Information about the authors

Vasily V. Marphutov, MD, Oncologist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Dmitry V. Filonenko, MD, PhD Med, Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62

Aleksandr V. Belonogov, MD, PhD Med, Oncologist, Head of the Day Hospital No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 62

Irina I. Andreyashkina, MD, DSc Med, Deputy Chief of Moscow Oncology Specialist, Leading Researcher, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Anton V. Byakhov, MD, Oncologist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Lyudmila V. Kramskaya, MD, Oncologist, Head of the 2nd Oncology Department, City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow

Tatyana V. Karandeeva, MD, Oncologist, City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow

Vadim N. Mehtiev, MD, Oncologist, Head of the Oncology Center, City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow

Denis A. Oskirko, MD, Oncologist, Deputy Head of the Clinical Department, City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev, Moscow

Irina R. Suslova, MD, Head of the Ambulance Department, Oncologic Center No. 4, Moscow

Margarita O. Skorina, MD, Oncologist, Oncologic Center No. 4, Moscow

Olga V. Romanchuk, MD, Oncologist, Oncologic Center No. 4, Moscow

Elena A. Samyshina, MD, PhD Med, District Specialist, Oncologic Center No. 4, Moscow

Valentina E. Shikina, MD, Head of the Ambulance Department, Moscow Regional Oncological Center

Dmitry V. Kozlov, MD, Head of the Oncology Department, Diagnostic Clinical Center No. 1, Branch No. 5, Moscow

Olga V. Hrupalo, MD, District Specialist, Diagnostic Clinical Center No. 1, Branch No. 3, Moscow

Elena V. Tyulinova, MD, Oncologist, City polyclinic No. 201, Moscow, Zelenograd

Viktor M. Sherstnev, MD, PhD Med, Head of the Chemotherapy Department, Oncologic Center No. 5, Moscow

Igor S. Chernov, MD, PhD Med, Oncologist, Oncologic Center No. 5, Moscow

James J. Kolokolov, MD, Oncologist, City polyclinic No. 195, Moscow

Elena I. Konopleva, MD, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Литература • References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и Смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2018. 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (Zabolevaemost' i Smertnost'). Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2016. № 4, Спецвыпуск 2. С. 97–122. [Stenina M. B., Zhukova L. G., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A., Semiglazova T. Y. et al. Practical recommendations for advanced breast cancer treatment. *Malignance tumors*. 2016. No. 4, Special Issue 2. P. 97–122 (In Russ.)].
3. Kuznetsov G., Towle M. J., Cheng H. et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res*. 2004. Vol. 64. P. 5760–5766.
4. Jordan M. A., Kamath K., Manna T. et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol. Cancer Ther*. 2005. Vol. 4. P. 1086–1095.
5. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L. et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol. Cancer Ther*. 2008. Vol. 7. P. 2003–2011.
6. Smith J. A., Wilson L., Azarenko O. et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry*. 2010. Vol. 49. P. 1331–1337.
7. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci*. 2014. Vol. 105. No. 10. P. 1334–1342.
8. Ueda S., Saeki T., Takeuchi H. et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to. *Br. J. Cancer*. 2016.

9. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923.
10. Kaufman P. A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 594–601.
11. Pivot X., Marme F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27. P. 1525–31.
12. Blum J. L., Twelves C. J., Dutcus C. et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the Phase III EMBRACE study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–12, 2010, San Antonio, TX, USA. *Cancer Res.* Vol. 70, Issue 24 Supplement. P. P6–13–01.
13. Pivot X., Seock Ah Im, Guo M., Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2negative metastatic breast cancer in the secondline setting from a phase 3, openlabel, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer*. 2018. Vol. 25 (3). P. 370–374. doi: 10.1007/s12282-017-0826-4.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (ПУ ЛП-001782 от 24.07.2012 с изменением от 17.10.2017). [Instructions for the medical use of Halaven (Rev. 17.10.2017) (In Russ.)].
15. Fabi A., Moscetti L., Ciccarese M. et al. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer patients and clinical/biological feature correlations: impact on the practice. *Future Oncology*. 2015. Vol. 11 (3). P. 431–438.
16. Манзюк Л. В., Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. № 2. С. 195–198. [Manzyuk L. V., Kovalenko E. I., Artamonova E. V. Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2015. No. 2. P. 195–198 (In Russ.)].
17. Болотина Л. В., Манзюк Л. В., Горбунова В. А., Коваленко Е. И. и др. Результаты первого ретроспективного данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России // Современная Онкология. 2016. № 18 (3). С. 27–32. [Bolotina L. V., Manzyuk L. V., Gorbunova V. A., Kovalenko E. I. et al. Rezul'taty pervogo retrospektivnogo dannyyh po primeneniyu eribulina u patsientov s metastaticheskim rakom molochnoi zhelezy v usloviyakh real'noi klinicheskoi praktiki v Rossii. *Sovremennaya Onkologiya*. 2016. No. 18 (3). P. 27–32 (In Russ.)].
18. Манзюк Л. В., Коваленко Е. И., Горбунова В. А., Болотина Л. В. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России // Злокачественные опухоли. 2017. Том 7. № 3. С. 44–54. [Manzyuk L. V., Kovalenko E. I., Gorbunova V. A., Bolotina L. V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' eribulina pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy: dannye iz real'noi klinicheskoi praktiki v Rossii. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017. Vol. 7. No. 3. P. 44–54 (In Russ.)].
19. Muss H., Cortes J., Vahdat L. T. et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2014. Vol. 19. P. 318–327.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-31-42

Ультразвуковая абляция опухоли: иммунные эффекты и перспективы интеграции в современные программы лечения генерализованного рака

Г.Н. Мачак

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: Несмотря на революционные открытия последних лет в области молекулярной онкологии и иммунологии, выживаемость при генерализованных формах злокачественных новообразований не превышает 20–30%, поэтому поиск новых терапевтических подходов остается актуальной задачей. Дальнейший прогресс, в частности, связывают с повышением иммуногенности опухолей, индукцией воспалительного фенотипа и блокадой механизмов иммуносупрессии. Решению этих задач может способствовать ультразвуковая абляция (УЗА), которая занимает особое место среди аналогичных методик, поскольку вызывает быстрый иммунный ответ, обладает неинвазивностью и низкой локальной токсичностью, позволяет манипулировать параметрами физического воздействия, допускает многократное применение, относительно недорого и не требует длительной госпитализации. Помимо циторедукции и снижения системных иммуносупрессивных сигналов, УЗА создает в организме депо лизированных клеток и считается способом вакцинирования *in situ*. Постаблативная иммуногенная клеточная смерть стимулирует начальные фазы иммунного цикла и способствует генерации популяций CD4⁺ и CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако инфильтрация зоны соникации и отдаленных метастазов активированными эффекторными клетками в короткие сроки приводит к запуску защитных механизмов со стороны опухоли, в частности экспрессии PD-1L, что не позволяет достичь стойких абскопальных эффектов и контроля заболевания. Поэтому сегодня УЗА чаще рассматривается как один из элементов комбинированных стратегий, влияющих на различные фазы иммунного цикла (агонисты TLR, GM-CSF, цитокины, блокаторы CTLA-4, PD-1/PD-1L, агонисты стимуляторных контрольных точек, адоптивная терапия и др.) Доклинические исследования показали повышение процента абскопальных эффектов и улучшение выживаемости при сочетании УЗА с иммунотерапией, а также предпосылки для снижения доз ингибиторов контрольных точек и частоты нежелательных явлений. В случае прогрессирования на фоне иммунотерапии УЗА может быть способом повторной антигенной стимуляции и расширения клонального репертуара эффекторных клеток. Экспериментальные данные легли в основу дизайна ряда текущих клинических исследований в РФ и за рубежом, которые в ближайшей перспективе должны уточнить ряд методологических аспектов, а также показать роль и место УЗА в комбинированном лечении пациентов с диссеминированным раком.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, метастазы, ультразвуковая абляция, иммунотерапия, абскопальный эффект

Введение

Несмотря на недавние революционные открытия в области молекулярной онкологии и иммунологии, выживаемость при генерализованных формах рака в целом продолжает оставаться низкой как в России, так и за рубежом [1–3]. Поиск новых терапевтических подходов по-прежнему актуален, и одним из наиболее активно развивающихся направлений в последние годы по праву считается иммуноонкология. Она получила мощный импульс после открытия ряда механизмов ускользания злокачественных новообразований от иммунного ответа, когда выяснилось, что для своей клональной экспансии опухоли могут использовать локальные и системные иммуносупрессивные механизмы, предотвращающие в обычных условиях ауто-иммунные реакции [4]. На этой теоретической базе был создан новый класс препаратов – ингибиторы контрольных точек (ИКТ), в частности CTLA-4 и PD1/PD-1L, которые показали обнадеживающие результаты при лечении

некоторых фатальных до недавних пор злокачественных опухолей [5–10].

Одним из итогов произошедшей в терапии рака революции стал пересмотр существующих парадигм, смещающий акцент в сторону коррекции нарушений функционирования иммунной системы, восстановления ее способности распознавать и элиминировать трансформированные клетки. Это подход отличается от традиционной концепции лечения рака, которая нацелена на прямое уничтожение опухолевых клеток цитостатиками, таргетными препаратами, ионизирующим излучением или аблацией. Иммунотерапия обладает рядом преимуществ перед этими методами, в частности специфичностью, возможностью генерации поликлонального Т-клеточного ответа, преодолевающего резистентность опухолевых клеток, и развитием иммунологической памяти. Кроме этого, эффекты иммунотерапии более продолжительны и сохраняются в большинстве случаев после окончания лечения, чего не наблюдается при химиотерапии или таргетной терапии, к которым рано или поздно развивается резистентность.

Современная иммунотерапия позволяет контролировать диссеминированный процесс не более чем у 20–30% пациентов, в остальных же случаях опухоли изначально устойчивы к иммунотерапии или становятся таковыми в процессе лечения. В связи с этим сегодня большое внимание уделяется причинам, ограничивающим эффективность метода, и поиску путей их преодоления [4, 11, 12]. В этом контексте можно выделить несколько важных факторов:

- Низкая иммуногенность опухолей, которая может быть изначальной или появиться в процессе иммунного редактирования, придающего новообразованиям признаки толерантности и способность ускользать от иммунного ответа [4, 11, 12].
- Активное, генетически детерминированное противостояние врожденному или адаптивному иммунитету. Создание на уровне микроокружения опухоли эшелонированной, многокомпонентной защиты, в частности препятствующей инфильтрации и/или физическому контакту иммунных клеток с опухолевыми или приводящей к истощению эффекторных лимфоцитов [4, 11, 12]. На запущенных стадиях опухоль противопоставляет иммунитету и иммунотерапии максимально эффективную и часто непреодолимую систему обороны.
- Активация альтернативных механизмов подавления Т-лимфоцитов, например TIM-3, в ответ на блокаду PD-1/PD-1L [13].
- Отсутствие в течение многих лет концепции разнонаправленного и индивидуализированного влияния на фазы иммунного цикла. Вакцины, Т-клеточная терапия, цитокинотерапия и ИКТ в монорежиме влияют на отдельные звенья иммунной системы, что, как правило, малопродуктивно, особенно при диссеминации процесса [4, 11, 12].

В данном обзоре представлены основные тенденции в современной иммуноонкологии с акцентом на роль ультразвуковой абляции как способа повышения иммуногенности опухолей и составной части комбинированного лечения запущенных форм злокачественных новообразований.

Пути повышения эффективности иммунотерапии при диссеминированных формах рака

Анализ литературы последних лет позволил выделить несколько направлений, которые потенциально могут привести к дальнейшему прогрессу в иммунотерапии генерализованных форм рака в условиях, когда расширение спектра активности ИКТ замедлилось, а их клиническая эффективность перестала существенно меняться. Эти направления можно обозначить следующим образом:

1. Достижение циторедуктивного эффекта, способствующего более успешной элиминации резидуальных проявлений заболевания.
2. Влияние на иммуногенность опухоли, индукция воспалительного фенотипа микроокружения, более восприимчивого к иммунотерапии ИКТ.
3. Выявление наиболее значимых механизмов иммуносупрессии на системном уровне, в микроокружении первичной опухоли и метастазах.
4. Разработка критериев мониторинга иммунного статуса и клинических проявлений в процессе иммунотерапии, раннее выявление резистентности и ее преодоление.
5. Разнонаправленное влияние на фазы иммунного цикла с целью генерации или восстановления эффективного противоопухолевого иммунного ответа.

Одной из целей современной иммунотерапии при диссеминированном раке является индукция абскопального эффекта (АЭ) (ab – отдаленный, scopus – цель), который под разными названиями известен уже более ста лет [14, 15]. Напоминая спонтанную регрессию, этот феномен заключается в иммунологически опосредованной регрессии отдаленных метастазов после физического воздействия на ограниченное количество опухолевых узлов. Их облучение или абляция, помимо циторедукции и подавления иммуносупрессивных сигналов, приводит к иммуногенной клеточной смерти (ИКС). Она характеризуется выбросом антигенов/неоантигенов, воспалительных цитокинов, хемокинов и аларминов или сигналов опасности (белки теплового шока, амфотерин, АТФ, IL-1, белки S-100 и др.), необходимых для последующей активации и созревания антиген-презентирующих клеток (АПК) [16]. После примирования (англ. priming), активации и пролиферации CD4+ и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, их миграции и инфильтрации отдаленных метастатических очагов наступает специфическое уничтожение опухолевых клеток с сохранением иммунологической памяти.

До недавнего времени редкие АЭ описывались преимущественно после паллиативного облучения отдельных метастазов [15]. Дополнение локальных методов физического воздействия возможностями современной иммунотерапии привело к повышению частоты АЭ как в экспериментальных моделях, так и в условиях клиники [17–20]. С учетом новых сведений об иммунологических механизмах АЭ сегодня есть все основания полагать, что этот феномен может перейти из категории редких и плохо объяснимых событий в разряд научно обоснованных и создаваемых в клинических условиях явлений. В этом контексте особое значение придается дальнейшему изучению путей усиления иммуногенности опухолей и преодолению механизмов иммуносупрессии на этапах иммунного цикла. Остановимся подробнее на некоторых аспектах данной проблемы.

Классическим методом индукции собственного противоопухолевого иммунитета является вакцинирование.

Контакт иммунной системы с различными опухоль-ассоциированными факторами способствует развитию специфического гуморального и клеточного иммунитета. Для стимуляции иммунного ответа традиционно используют аутологичные или аллогенные опухолевые клетки, дендритные клетки (ДК), активированные *ex vivo* в присутствии антигенов, опухолевые пептиды, белки семейства раково-тестикулярных антигенов (NY-ESO-1, MAGE-A3, PRAME, LAGE-1 и др.), фрагменты ДНК опухоли, РНК (dsRNA, mRNA), белки теплового шока (БТШ), ганглиозиды и др. В качестве адъювантов, активирующих АПК, применяются BCG+GM-CSF [21], Iscomatrix [22], OPT-821 [23], imiquimod/resiquimod [24], CpG+IL-2 [25], IFN- α [26] и др.

Среди факторов, ограничивающих развитие эффективного противоопухолевого иммунного ответа при вакцинировании, ключевыми считаются низкая антигенность вакцинационного материала, узкий репертуар опухоль-ассоциированных факторов, присутствие недоступных для иммунной системы внутриклеточных антигенов, недостаточная активация ДК. В последние годы поиск решений ведется по нескольким направлениям, в частности разрабатываются персонифицированные вакцины, содержащие мутированные неоантигены, гиперэкспрессированные аутоантигены или ткане-специфичные белки [27]. Кроме этого изучаются новые источники иммуногенных белков [28].

Отдельным направлением является применение различных аблативных методик с целью так называемого вакцинирования *in situ*, т.е. создания в организме относительно длительно функционирующего депо антигенов и иммуногенных факторов. Для физического воздействия на опухоль и индукции ИКС используются следующие методы: лучевая терапия в аблативном режиме; гипертермические абляции – радиочастотная (РЧА), микроволновая (МВА), ультразвуковая (УЗА), лазерная; низкотемпературные – криоабляция (КА), фотодинамические эффекты, необратимая электропорация и др.

В этом ряду большой интерес представляет ультразвуковое воздействие на опухолевую ткань, которое в последние годы все чаще рассматривается как составная часть современных программ иммунотерапии и как потенциальный способ улучшения результатов лечения метастатического рака [20, 29, 30].

Иммунные эффекты ультразвуковой абляции опухолей

УЗА, которая в классическом варианте подразумевает использование высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (англ. HIFU – high intensity focused ultrasound), воздействует на ткани непрерывными волнами, повышая локальную температуру до 60–100 °C [31]. Уже че-

рез несколько секунд в очаге соникации (ультразвукового воздействия) происходит денатурация белков, разрыв и слияние клеточных мембран, пикноз, гиперхроматизация, и в финале наступает коагуляционный некроз опухоли и ее сосудистой сети [32]. На периферии очага абляции (переходная зона) температура не достигает летальных значений, поэтому смерть клеток происходит путем апоптоза, пик которого приходится на второй час после процедуры [33]. Термическому воздействию сопутствует эффект кавитации, возникающий при взаимодействии акустического поля с газовыми тельцами, расположенными на субклеточном уровне, в органеллах и жидкостях. Во время разрушения пузырьков акустическое давление в очаге достигает нескольких тысяч паскаль. При более современных режимах УЗА – механической ультразвуковой абляции или гистотрипсии, когда волны высокой энергии имеют импульсный характер, наступает субклеточная фрагментация тканей без их прогревания [34, 35].

Важным результатом абляции является циторедуктивный эффект и уменьшение системных иммуносупрессивных сигналов со стороны опухоли. Кроме этого, абляция позволяет создать депо лизированных клеток *in situ*. Формирование опухолевого дебриса сопровождается ИКС, т.е. выбросом антигенов в микроокружение опухоли, их попаданием в локально-регионарную лимфатическую систему, высвобождением воспалительных цитокинов, аларминов, притягивающих и активирующих АПК (макрофаги и ДК). Также разрушаются стромальные элементы микроокружения, которые прямо или косвенно препятствуют физическому контакту эффекторных лимфоцитов с опухолевыми клетками. Разрушение этих барьеров облегчает инфильтрацию опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами [36].

Перифокальная апоптотическая смерть опухолевых клеток традиционно считается иммуносупрессивной, поскольку не сопровождается активацией и стимуляцией АПК (сигнал 2), хотя в последние годы эта концепция пересматривается [37]. Репаративные процессы в зоне абляции также носят регуляторный характер и направлены в большей степени на восстановление целостности тканей и в меньшей – на элиминацию иммунологически чужеродных элементов [38].

Таким образом, в зоне термической абляции присутствуют участки коагуляционного некроза, апоптоза, воспаления, а в более поздние сроки – элементы репарации поврежденных тканей. Всем этим процессам соответствуют иммунологические механизмы как стимулирующего, так и регуляторного свойства. Остановимся подробнее на локальных и системных иммунных эффектах УЗА.

Выделение опухолевых антигенов

Термическая деструкция опухоли приводит к формированию длительно функционирующего источника антигенов для АПК, расположенных в микроокружении

опухоли и/или лимфоузлах, дренирующих опухоль. Хотя в литературе обсуждается проблема денатурации белков и потери их иммуногенности [39], на примере метастазов колоректального рака в печени показано, что после абляции уровень РЭА повышается, а в дальнейшем происходит его медленное снижение, что может свидетельствовать об иммуногенности антигена и его постепенном выделении из депо [40]. Примечательно, что при хирургическом удалении метастазов падение уровня РЭА наступает уже в ближайшие дни после операции.

Кинетика выделения и время процессирования (подготовка к презентации) опухолевых антигенов влияют на силу иммунного ответа. Пролонгированная экспозиция постаблативного клеточного дебриса *in situ* индуцирует более выраженный иммунный эффект, чем стимуляция опухолевым лизатом, приготовленным *in vitro*, или после соникации опухоли *ex vivo* [41, 42]. Об этом же свидетельствуют сравнительные эксперименты с удалением новообразования непосредственно после абляции или через два дня после процедуры. При втором варианте развивается более выраженный вакцинационный эффект и улучшается выживаемость [43].

Выделение аларминов

Алармины, выделяющиеся в процессе ИКС, имеют преимущественно иммуностимулирующее влияние на иммунные клетки. Связываясь с TLR-рецепторами на поверхности АПК, они индуцируют синтез этими клетками про-воспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов 1-го типа. Наиболее изученными среди аларминов являются БТШ, которые, попадая во внеклеточное пространство, в основном в периаблативной зоне, притягивают и стимулируют АПК [44, 45]. После УЗА клеток колоректальной карциномы MC-38 *in vitro* наступало быстрое высвобождение HSP-60 и АТФ [46]. У пациентов с раком простаты показано повышение экспрессии HSP-27, HSP-72, HSP-73 [45], в то время как при раке молочной железы обнаружена экспрессия HSP-70, причем больше в центральных зонах некроза [47]. Высокий постаблативный уровень HSP-70 в сыворотке крови ассоциировался с лучшим прогнозом при раке печени, почек или легких [48].

Выделение цитокинов

Опухолевое микроокружение часто содержит высокие концентрации IL-10 и TGF- β , которые препятствуют активации ДК, ограничивают эффекторные функции лимфоцитов и притягивают в очаг Т-регуляторные и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC), также подавляющие иммунный ответ. Термическое повреждение ткани меняет баланс этих сигналов, в частности активирует макрофаги, выделяющие воспалительные цитокины IL-1, TNF- α , IFN- γ [49–52]. После абляции рака простаты отмечено локальное увеличение экспрессии воспалительных Th1-цитокинов (IL-2, IFN- γ ,

TNF- α) и снижение противовоспалительных Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10) [45].

Инфильтрация, активация и созревание АПК

В эксперименте и клинике получены морфологические и ИГХ-свидетельства обильной инфильтрации периферии зоны соникации активированными АПК. На модели аденокарциномы MC-38 показано, что в течение нескольких часов CD11c+ ДК проникают в опухоль и мигрируют в дренирующие лимфоузлы [53, 54]. Аналогичные наблюдения описаны через два дня после КА и РЧА [41, 55], а также у пациентов, страдающих раком простаты [56].

В более поздние сроки (7–14 дней) также наблюдалась инфильтрация периферии аблативной зоны активированными АПК (HLA-DR+), экспрессирующими костимуляторные молекулы CD80, CD86 и рецепторы к хемокинам. Эти клетки стимулировали пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов, секретировали сравнительно больше цитокинов *in vitro*, при этом ДК выделяли IL-12, а макрофаги – TNF- α [41, 53, 57, 58].

Опухолевый дебрис стимулировал и созревание ДК [59], а также усиливал эффекторную функцию цитотоксических Т-лимфоцитов, секретирующих TNF- α и IFN- γ [54, 60].

Таким образом, термическая абляция, будучи одним из способов индукции ИКС, создает депо из опухолевых антигенов и аларминов, которые притягивают, активируют, стимулируют созревание и функционирование АПК. Все эти процессы являются важным и необходимым этапом для следующей фазы иммунного цикла – примирования, активации и пролиферации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Популяции лимфоцитов периферической крови

Данных о постаблативных изменениях субпопуляций лимфоцитов в периферической крови мало. При увеальной меланоме, гепатоцеллюлярном раке, остеосаркоме и раке почки абляция приводила к повышению количества CD4+ лимфоцитов и нормализации CD4+/CD8+ иммунорегуляторного индекса [61, 62]. При поздних стадиях рака поджелудочной железы соникация опухоли активировала NK, но мало влияла на CD3+ и CD4+ клетки [63].

В небольшой группе из 16 пациентов со злокачественными новообразованиями УЗА приводила к значительному снижению уровня Т-регуляторных и одновременно цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), а также к менее выраженному снижению CD4+, CD8+ и Т-супрессоров (Ts); в то же время наблюдался рост количества NK-клеток [64].

В эксперименте на кроликах, который проводили Wisniewski et al. (2003), получены доказательства специфичности Т-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови после абляции [65].

В целом клиническая роль и прогностическое значение оценки субпопуляций лимфоцитов крови в постаблативном периоде требуют дальнейшего изучения и анализа.

Цитокины и факторы роста в периферической крови

УЗА снижает концентрации иммуносупрессивных факторов (VEGF, TGF- α и TGF- β) и повышает уровни воспалительных цитокинов, однако роль этих изменений в восстановлении иммунного ответа до конца не установлена [47, 60, 66, 67]. Анализ экспрессии mRNA выявил повышение уровней TGF- β и IL-10 после УЗА [64], что свидетельствует о возможных иммуносупрессивных эффектах процедуры.

Эффекторная фаза иммунного ответа и микроокружение опухоли

Получены экспериментальные свидетельства повышения в постаблативном периоде количества и цитотоксичности антиген-специфических Т-клеток, секреции ими IFN- γ и TNF- α , а также развития вакцинационного эффекта [20, 47, 53, 59, 60, 68, 69]. В некоторых работах показано, что эти эффекты ассоциировались с лучшей выживаемостью [47, 59, 69, 70].

Противоопухолевый иммунитет после абляции связан в большей степени с клеточным звеном. У «наивных» животных защитным эффектом обладала пересадка лимфоцитов селезенки от мышей, перенесших термическую абляцию, в то время как введение сыворотки этих животных не влияло на рост перевиваемых опухолей [71].

В работе (Silverstrini et al., 2017) на модели метастатического рака молочной железы показано, что абляция, помимо временной регрессии опухоли, ИКС с повышением уровня аларминов (амфотерина), приводила к изменениям микроокружения в виде лейкоцитарной инфильтрации, повышения количества CD4⁺ лимфоцитов, секретирующих IFN- γ , CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов, а также уменьшения доли Т-регуляторных лимфоцитов. В течение 48 часов после соникации происходило увеличение сосудистой проницаемости в опухоли, усиленное дренирование ее белков через лимфатическую систему [20].

В модели трансплантируемой карциномы VX2 показано, что через 24 часа периферию зоны абляции инфильтрировали CD3⁺ лимфоциты и эти клетки обнаруживались в центре очага через две недели после процедуры [65].

У пациенток, страдающих раком молочной железы, в сроки от 7 до 14 дней после УЗА по данным ИГХ выявлена выраженная перифокальная инфильтрация CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитами, В-лимфоцитами и NK, при этом были активны эффекторные механизмы, связанные с FAS-L, гранзимом и перфорином [72].

При гепатоцеллюлярном раке и метастазах в печени после абляции отмечена инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами, NK и макрофагами [73]. Продукция CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитами IFN- γ возрастала, при этом цитотоксические клетки обладали повышенными эффекторными функциями и специфичностью по отношению к опухоли, но не к нормальным тканям [74, 75].

Также при метастатических опухолях печени описана миграция в аблативную зону «наивных» CD62L⁺ клеток

и Т-лимфоцитов памяти, которые синтезировали IFN- γ в ответ на стимуляцию опухоль-ассоциированным антигеном MUC1 [52].

В ответ на усиленную инфильтрацию CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитами у пациентов с метастазами колоректального рака в печени отмечена повышенная экспрессия опухолевыми клетками PD-1L, что придавало микроокружению характеристики асептического воспаления [19].

В отношении неспецифических эффектов известно, что через четыре недели после абляции гепатоцеллюлярного рака повышение цитотоксической активности NK и продукция IFN- γ ассоциировались с лучшей выживаемостью [76].

Роль антиген-специфических антител в противоопухолевом иммунитете менее понятна [52, 71], хотя описаны случаи их выявления в отдаленные сроки после абляции [77].

Все эти данные говорят о том, что термическая абляция вызывает главным образом специфический клеточный ответ к антигенам опухоли. Прогностическая роль иммунных ответов в этом контексте до конца не установлена [74, 78].

Абскопальные эффекты после абляции в режиме монотерапии

Помимо локальных иммунных эффектов, большой практический интерес представляют постаблативные изменения опухолевого микроокружения в отдаленных метастазах. В моделях колоректального рака и меланомы получены доказательства быстрого иммунного ответа в виде усиленной клеточной инфильтрации дистального очага, появления признаков воспаления, однако со временем опухоль начинала экспрессировать PD-L1, истощая тем самым иммунные клетки и подавляя иммунный ответ [19]. Поэтому клинически АЭ были слабо выраженными, непродолжительными и не позволяли контролировать заболевание.

По аналогии у пациентов с метастатическим гепатоцеллюлярным раком наблюдалась усиленная инфильтрация необработанной опухоли Т-лимфоцитами, NK и макрофагами, хотя и в меньшей степени, чем в очаге абляции. Кроме этого, продемонстрирована связь между степенью инфильтрации и прогнозом. [73].

Основываясь на экспериментальных и клинических наблюдениях, большинство исследователей пришло к выводу, что иммунных эффектов УЗА недостаточно для длительного контроля генерализованных форм рака, поэтому в последние годы акцент сделан на комбинированных подходах.

Абляция опухоли в комбинации с иммунотерапией

В контексте современных лечебных парадигм постаблативные иммунные эффекты интересны с нескольких позиций. Во-первых, циторедукция создает предпосылки для более успешного проведения иммунотерапии, кото-

рая, как правило, более эффективна при минимальных проявлениях заболевания. Во-вторых, ИКС способствует генерации CD4+ и антиген-специфичных цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, индукции воспалительного микроокружения, в том числе экспрессии PD-1L как в зоне соникации, так и в отдаленных метастазах. Это создает более благоприятные условия для блокады каскада PD-1/PD-1L [19, 79–81]. В-третьих, в случае прогрессирования на фоне проводимой иммунотерапии ИКТ абляция и ИКС могут стать дополнительным источником антигенного материала для запуска нового иммунного цикла и расширения клонального репертуара эффекторных клеток [82, 83]. В-четвертых, синергизм абляции и иммунотерапии в перспективе может привести к снижению доз ИКТ, что важно при их совместном применении, когда существенно возрастает частота нежелательных явлений [84, 85].

Наиболее часто применяемой и активно изучаемой аблативной методикой остается стереотаксическая гипотракционированная лучевая терапия, о чем свидетельствуют текущие протоколы, зарегистрированные на сайте ClinicalTrials.gov. В частности, речь идет о сочетании лучевой абляции с ингибиторами CTLA-4 или PD-1/PD-1L (протоколы NCT02843165, NCT03110978, NCT03399552, NCT02239900, NCT03050060, NCT03050554, NCT02648282, NCT02608385), а также с их комбинацией (NCT03122496, NCT03203304).

Большое внимание приковано и к альтернативным методикам абляции, не связанным с ионизирующим излучением, поскольку последнее обладает повышенной местной токсичностью на фоне терапии ИКТ [86].

Абляция опухоли в комбинации с иммунотерапией оказалась более эффективной в подавлении роста отдаленных метастазов колоректального рака СТ 26 и меланомы B16 в экспериментальных моделях, чем каждый из методов по отдельности [19]. Авторы связали наступившие АЭ с усиленной инфильтрацией дистальной опухоли CD8+ и CD4+ лимфоцитами, секретирующими IFN-γ и TNF-α, снижением в микроокружении доли Т-регуляторных лимфоцитов в пользу эффекторных CD8+ клеток, а также успешным подавлением каскада PD-1/PD-1L.

В экспериментальной модели рака почки, где использован аналогичный метод иммунотерапии, продемонстрирован синергизм с РЧА, что выражалось в улучшении локального контроля, индукции АЭ, сохранении иммунологической памяти и увеличении выживаемости [87]. Эта комбинация также вызвала более выраженный системный цитокиновый ответ в виде повышения уровней IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4 и IL-5.

В качестве примера современного подхода к иммунотерапии можно привести программу лечения экспериментальной гепатомы с использованием тройной комбинации: термической абляции (МБА), GM-CSF для стимуляции ДК и блокады CTLA-4 [88]. Сочетание этих методов обладало наиболее выраженным защитным эффектом при реим-

плантации опухоли, приводило к АЭ у 50% животных и ассоциировалось с лучшей выживаемостью.

Интересные и важные для будущих исследований данные описаны в экспериментальной модели билатерального рака молочной железы, в которой оценивалась УЗА в сочетании с комбинированной иммунотерапией (агонист TLR в качестве стимулятора АПК и ингибитор PD-1/PD-1L) [20]. Иммунотерапия с последующей соникацией одного очага вызвала быстрый локальный и абскопальный эффект в виде выраженной инфильтрации опухоли CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитами, продуцирующими IFN-γ, снижения количества макрофагов и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышения в дистальной опухоли количества M1 макрофагов (с противоопухолевой поляризацией). Клинически это сопровождалось полной регрессией первичной и отдаленной опухоли в 80% случаев. Авторами отмечен синергизм абляции с иммунотерапией, что может стать предпосылкой для снижения доз ИКТ с целью уменьшения частоты нежелательных явлений. Наиболее наглядно роль УЗА в этой серии экспериментов продемонстрирована на модели с множественными опухолями, когда последовательная абляция двух очагов в сочетании с иммунотерапией показала преимущества перед одной иммунотерапией. За счет циторедуктивного и абскопального эффектов удалось достичь регрессии отдаленных очагов в 60% случаев по сравнению с 25% в группе, где проводилась только иммунотерапия. Эти результаты могут стать экспериментальной основой для разработки протоколов, предусматривающих полифокальные абляции на этапах лечения с целью циторедукции и иммуностимуляции, что может привести к увеличению частоты АЭ.

Доклинические исследования нашли свое продолжение в текущих протоколах, в которых при метастатическом колоректальном раке термическую абляцию одного узла сочетают с блокадой CTLA-4 и PD-1/PD-1L (протоколы NCT03122509, NCT03101475). При гепатоцеллюлярном раке изучается комбинация МБА (NCT03122509) или РЧА (NCT03124498) с адоптивной иммунотерапией.

Заключение

Открытия последних десятилетий и очевидные клинические успехи дали новый импульс развитию иммунотерапии рака. Результаты изучения механизмов взаимодействия опухоли и иммунной системы позволили лучше понять причины ограниченной эффективности существующих подходов, а также обозначить направления будущих научно-прикладных исследований.

Дальнейший прогресс в лечении диссеминированных форм рака во многом связывают с подходами разнонаправленного воздействия на фазы иммунного цикла [89, 90], а также с использованием иммунотерапии в комбинации с традиционными методами противоопухолевого

лечения. Арсенал имеющихся способов влияния на иммунную систему сегодня достаточно широк, он продолжает пополняться новыми технологиями, что вселяет оптимизм в отношении успешного развития этого направления.

В данном обзоре акцент был сделан на ультразвуковой абляции опухоли как способе циторедукции, снижения системной иммуносупрессии, достижения ИКС, индукции АЭ, а также на возможности интеграции этих эффектов в современные программы иммунотерапии генерализованного рака.

Создание с помощью аблятивных методик депо клеточного дебриса *in situ* обладает рядом преимуществ перед традиционными методами вакцинирования, в частности за счет более широкого спектра опухолевых антигенов, цитокинов, стимуляторов АПК, а также пролонгированного контакта этих факторов с иммунной системой. Среди существующих способов индукции ИКС УЗА занимает особую нишу, поскольку обладает рядом преимуществ: получение быстрого клинического и иммунного эффекта, неинвазивность и низкая локальная токсичность, возможность многократного применения, относительная дешевизна, отсутствие необходимости длительной госпитализации. Современные установки для проведения УЗА позволяют манипулировать физическими параметрами воздействия на опухоль. Тем самым в режиме реального времени под ультразвуковой или МРТ-навигацией можно вызывать структурные изменения тканей, необходимые для достижения тех или иных биологических/иммунных эффектов. Методологические подходы к режимам соникации в конкретных клинических ситуациях находятся на ранних стадиях разработки.

Следует отметить ряд аспектов, которые продолжают обсуждаться среди специалистов, в частности дискуссию об иммуногенности разных видов клеточной смерти в процессе абляции. Как отмечалось выше, апоптотическую смерть традиционно принято считать иммуносупрессивной, в то же время некоторыми авторами высказывается мнение, что апоптоз, в зависимости от уровней выделяемых аларминов, также может индуцировать противоопухолевый иммунный ответ [91–93]. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

Кроме этого, обсуждается иммуногенность клеточного дебриса с учетом вероятности денатурации белков. В этом контексте предлагаются новые подходы к режиму соникации, направленные на сохранение целостности внутриклеточных антигенов [29, 94].

Таким образом, можно констатировать, что термическая абляция вызывает циторедуктивный эффект и снижение уровня иммуносупрессивных сигналов. В организ-

ме создается очаг асептического воспаления в виде депо *in situ*, содержащего опухолевые антигены (неоантигены), алармины и воспалительные цитокины, что в целом характеризует этот процесс как ИКС. Наряду с иммуностимулирующим влиянием абляции на врожденный и адаптивный иммунитет существует вероятность появления регуляторных сигналов, особенно на фоне репаративных процессов. От баланса всех этих механизмов во многом зависит, насколько выраженным будет иммунный и клинический ответ. Данные аспекты требуют дальнейшего качественного и количественного анализа.

УЗА способствует более успешному прохождению начальных фаз иммунного цикла и подготовке иммунной системы к примированию и генерации популяции CD4+ и специфических CD8+ эффекторных Т-клеток.

Важными и интересными с точки зрения клиники являются локальные и отдаленные иммунные эффекты, которые способна индуцировать УЗА. Среди них – инфильтрация зоны соникации и отдаленных метастазов активированными иммунными клетками, индукция воспалительного фенотипа, снижение количества иммуносупрессивных клеток и сигналов на уровне микроокружения. В ответ на абскопальные иммунные эффекты в короткие сроки опухоль активирует защитные механизмы, в частности экспрессию PD-1L, истощающей эффекторные Т-лимфоциты. Поэтому в свете современных взглядов УЗА рассматривается преимущественно как один из элементов разнонаправленного воздействия на фазы иммунного цикла. Экспериментально показано, что абляция в комбинации с активацией АПК и блокадой иммуносупрессивных механизмов за счет ИКТ позволили повысить частоту АЭ и увеличить выживаемость. Эти результаты послужили импульсом и научной основой для разработки и активации ряда клинических исследований, направленных не только на проверку самой концепции, но и на уточнение ряда методологических проблем. В частности, речь идет об определении оптимальной последовательности этапов комбинированного лечения, временных интервалов для каждого из них, установлении наиболее информативных методов мониторинга иммунной системы и визуализации опухоли [20, 95]. Не менее актуальным остается выявление предиктивных и прогностических критериев, разработка индивидуализированных программ лечения, адаптированных к характеристикам пациента, клиническим проявлениям заболевания и показателям иммунитета [4, 90, 96].

Таким образом, проводимые сейчас за рубежом, а также планируемые в РФ исследования должны уже в ближайшие годы показать, насколько эффективной окажется интеграция УЗА (HIFU) в современные программы комбинированного лечения диссеминированного рака.

Информация об авторах:

Геннадий Н. Мачак, д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: machak.gennady@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-31-42

For citation: Machak G.N. Ultrasound tumor ablation: immune effects and perspectives of integration in the modern treatment of advanced cancer. *Malignant Tumours* 2018; 2:31–42 (In Russ.)

Ultrasound tumor ablation: immune effects and perspectives of integration in the modern treatment of advanced cancer

G. N. Machak

Central institute of traumatology and orthopedics of N. N. Priorov, Moscow, Russia

Abstract: Despite significant progress in molecular oncology and immuno-oncology, only 20-30% of patients with advanced cancer can be cured with modern treatments indicating that new approaches are needed. Further improvements in immunotherapy of cancer are associated with enhanced tumor immunogenicity, induction of inflammatory phenotype and inhibition of immune suppression at the tumor microenvironment level. In this context, high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation have several advantages, particularly it is able to elicits a rapid clinical and immune response, is non-invasive, have low local morbidity, allows repeated sonications, have relative low cost and does not require long hospitalization. In addition to cytoreduction and decreasing of systemic immune suppression, HIFU generates a tumor debris depot acting as vaccine in situ. Immunogenic cell death elicits a CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell response, but several regulatory mechanisms, particularly PD-1L expression, are promoted in response to enhanced immune cells infiltration of heated and distal tumors. This results in low rate of durable and clinically relevant abscopal effects. For these reasons HIFU is currently viewed as a part of strategies targeting multiple steps of cancer immune cycle (TLR agonists, GM-CSF, cytokines, CTLA-4, PD-1/PD-1L inhibitors, T-cell co-stimulation agonists, adoptive cell therapy etc). Higher rate of abscopal effects and improved survival have been shown in some preclinical studies using thermal ablations in combination with immunotherapy. In this setting, there is an opportunity to use check-point inhibitors in reduced doses. In addition, tumor ablation after non-effective immunotherapy could induce a new cancer antigens spreading, T-cell repertoire changes and enhance tumor responsiveness to treatment. Based on encouraging preclinical data, this exiting approach is currently explored in some ongoing trials aiming to evaluate the optimal treatment sequences and its clinical efficacy.

Keywords: cancer, metastases, ultrasound thermal ablation, immunotherapy, abscopal effect

Information about the authors:

Gennady N. Machak, MD, DSc Med, Central institute of traumatology and orthopedics of N. N. Priorov, e-mail: machak.gennady@mail.ru

Литература • References

1. Joshi S. S., Maron S. B., Catenacci D. V. Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2018. Vol. 14 (5). P. 417–430. doi: 10.2217/fon-2017-0436.
2. Peters S., Kerr K. M., Stahel R. PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab. *Cancer Treat. Rev.* 2018. Vol. 62. P. 39–49. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.10.002.
3. Schachter J., Ribas A., Long G. V., Arance A., Grob J. J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017. Vol. 390 (10105). P. 1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
4. Chen D. S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017. Vol. 541 (7637). P. 321–330. doi: 10.1038/nature21349.
5. Alatrash G., Daver N., Mittendorf E. A. Targeting Immune Checkpoints in Hematologic Malignancies. *Pharmacol. Rev.* 2016. Vol. 68 (4). P. 1014–1025.
6. Atkins M. B., Larkin J. Immunotherapy Combined or Sequenced With Targeted Therapy in the Treatment of Solid Tumors: Current Perspectives. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. Vol. 108 (6). djv414. doi: 10.1093/jnci/djv414.

7. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F., Aren Frontera O., Melichar B., Choueiri T. K. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378 (14). P. 1277–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
8. Powles T., Eder J. P., Fine G. D., Braiteh F. S., Loriot Y., Cruz C. et al. MPDL3280A (anti – PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014. Vol. 515. P. 558–562.
9. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N., Smith D. C., McDermott D. F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti – PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 2443–2454.
10. Topalian S. L., Sznol M., McDermott D. F., Kluger H. M., Carvajal R. D., Sharfman W. H. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 1020–1030.
11. Sharma P., Allison J. P. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015. Vol. 348 (6230). P. 56–61. doi: 10.1126/science.aaa8172
12. Ventola C. L. Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. *P&T*. 2017. Vol. 42 (8). P. 514–521.
13. Koyama S., Akbay E. A., Li Y. Y. et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 10501.
14. Mothersill C., Rusin A., Fernandez-Palomo C., Seymour C. History of bystander effects research 1905-present; what is in a name? *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. Vol. 29. P. 1–12. doi: 10.1080/09553002.2017.1398436.
15. Siva S., MacManus M. P., Martin R. F., Martin O. A. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015. Vol. 356 (1). P. 82–90. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.018. Epub 2013 Oct 12.
16. Grass G. D., Krishna N., Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr. Probl. Cancer*. 2016. Vol. 40 (1). P. 10–24. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.003. Epub 2015 Nov 21.
17. Levy A., Chargari C., Marabelle A., Perfettini J. L., Magne N., Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur. J. Cancer*. 2016. Vol. 62. P. 36–45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.067. Epub 2016 May 18.
18. Postow M. A., Callahan M. K., Barker C. A., Yamada Y., Yuan J., Kitano S. et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (10). P. 925–931. doi:10.1056/NEJMoa1112824.
19. Shi L., Chen L., Wu C., Zhu Y., Xu B., Zheng X. et al. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immuneresponses against tumor. *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. P. 1173–1184.
20. Silvestrini M. T., Ingham E. S., Mahakian L. M., Kheirloomoom A., Liu Y., Fite B. Z. et al. Priming is key to effective incorporation of image-guided thermal ablation into immunotherapy protocols. *JCI Insight*. 2017. Vol. 2 (6). e90521. doi:10.1172/jci.insight.90521.
21. Pampena M. B., Barrio M. M., Julia E. P., Blanco P. A., von Euw E. M., Mordoh J. et al. Early Events of the Reaction Elicited by CSF-470 Melanoma Vaccine Plus Adjuvants: An In Vitro Analysis of Immune Recruitment and Cytokine Release. *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1342. doi: 10.3389/fimmu.2017.01342.
22. Silva A., Mount A., Krstevska K., Pejowski D., Hardy M. P., Owczarek C. et al. The combination of ISCOMATRIX adjuvant and TLR agonists induces regression of established solid tumors in vivo. *J. Immunol.* 2015. Vol. 194 (5). P. 2199–2207. doi: 10.4049/jimmunol.1402228.
23. Kushner B. H., Cheung I. Y., Modak S., Kramer K., Ragupathi G., Cheung N. K. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with β -glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20 (5). P. 1375–1382. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1012.
24. Adams S. Toll-like receptor agonists in cancer therapy. *Immunotherapy*. 2009. Vol. 1 (6). P. 949–964. doi: 10.2217/imt.09.70.
25. Liu C., Xie Y., Sun B., Geng F., Zhang F., Guo Q. et al. MUC1- and Survivin-based DNA Vaccine Combining Immunoadjuvants CpG and interleukin-2 in a Bicistronic Expression Plasmid Generates Specific Immune Responses and Antitumour Effects in a Murine Colorectal Carcinoma Model. *Scand. J. Immunol.* 2018. Vol. 87 (2). P. 63–72. doi: 10.1111/sji.12633.
26. Shukla N. M., Arimoto K. I., Yao S., Fan J. B., Zhang Y., Sato-Kaneko F. et al. Identification of Compounds That Prolong Type I Interferon Signaling as Potential Vaccine Adjuvants. *SLAS Discov.* 2018. May 11. 2472555218774308. doi: 10.1177/2472555218774308.
27. Rammensee H. G., Singh-Jasuja H. HLA ligandome tumor antigen discovery for personalized vaccine approach. *Expert Rev. Vaccines*. 2013. Vol. 12. P. 1211–1217. doi: 10.1586/14760584.2013.836911.
28. Kooreman N. G., Kim Y., de Almeida P. E., Termglinchan V., Diecke S., Shao N. Y. et al. Autologous iPSC-Based Vaccines Elicit Anti-tumor Responses In Vivo. *Cell Stem. Cell*. 2018. Vol. 22 (4). P. 501–513. e7 doi: 10.1016/j.stem.2018.01.016. Epub 2018 Feb 15.
29. Bull J. M. C. A review of immune therapy in cancer and a question: can thermal therapy increase tumor response? *Int. J. Hyperthermia*. 2017. Vol. 3. P. 1–13. doi: 10.1080/02656736.2017.1387938.

30. Mauri G., Nicosia L., Xu Z., Di Pietro S., Monfardini L., Bonomo G. et al. Focused ultrasound: tumour ablation and its potential to enhance immunological therapy to cancer. *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91 (1083). 20170641. doi: 10.1259/bjr.20170641.
31. Wu F. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablation. In: *Keisari Y. (eds). Tumor Ablation. The Tumor Microenvironment.* Springer Science+Business Media Dordrecht, 2013. Vol 5. P. 61–76. doi: 10.1007/978-94-007-4694-7_2.
32. Tranberg K. G. Percutaneous ablation of liver tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 18. P. 125–145.
33. Ohno T., Kawano K., Sasaki A. et al. Expansion of an ablated site and induction of apoptosis after microwave coagulation therapy in rat liver. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001. Vol. 8. P. 360–366.
34. Canney M. S., Khokhlova V. A., Bessonova O. V., Bailey M. R., Crum L. A. Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36. P. 250–267. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.09.010.
35. Maxwell A. D., Wang T. Y., Cain C. A., Fowlkes J. B., Sapozhnikov O. A., Bailey M. R., Xu Z. Cavitation clouds created by shock scattering from bubbles during histotripsy. *J. Acoust. Soc. Am.* 2011. Vol. 130. P. 1888–1898. doi:10.1121/1.3625239.
36. Waitz R., Solomon S. B., Petre E. N., Trumble A. E., Fasso M., Norton L. et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012. Vol. 72 (2). P. 430–439.
37. Davidovich P., Kearney C. J., Martin S. J. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis. *Biol. Chem.* 2014. Vol. 395 (10). P. 1163–1171.
38. Julier Z., Park A. J., Briquez P. S., Martino M. M. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater.* 2017. Vol. 53. P. 13–28. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056.
39. Wu F., Zhou L., Chen W. R. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int. J. Hyperthermia.* 2007. Vol. 23. P. 165–171.
40. Ghanamah M., Berber E., Siperstein A. Pattern of carcinoembryonic antigen drop after laparoscopic radiofrequency ablation of liver metastasis from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2006. Vol. 107. P. 149–153.
41. den Brok M. H. M. G. M., Suttmuller R. P. M., Nierkens S., Bennink E. J., Frielink C., Toonen L. W. J. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 95. P. 896–905.
42. Ito F., Ku A. W., Bucsek M. J., Muhitch J. B., Vardam-Kaur T., Kim M. et al. Immune adjuvant activity of pre-resectional radiofrequency ablation protects against local and systemic recurrence in aggressive murine colorectal cancer. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. e0143370. doi:10.1371/journal.pone.0143370.
43. Xing Y., Lu X., Pua EC., Zhong P. The effect of high intensity focused ultrasound treatment on metastases in a murine melanoma model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 375 (4). P. 645–650. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.072.
44. Chu K. F., Dupuy D. E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014. Vol. 14 (3). P. 199–208.
45. Kramer G., Steiner G. E., Grobl M., Hrachowitz K., Reithmayr F., Paucz L. et al. Response to sublethal heat treatment of prostatic tumor cells and of prostatic tumor infiltrating T-cells. *Prostate.* 2004. Vol. 58 (2). P. 109–120.
46. Hu Z., Yang X. Y., Liu Y., Morse M. A., Lysterly H. K., Clay T. M., Zhong P. Release of endogenous danger signals from HIFU-treated tumor cells and their stimulatory effects on APCs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 335. P. 124–131 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.07.071.
47. Wu F., Wang Z. B., Cao Y. D., Zhou Q., Zhang Y., Xu Z. L., Zhu X. Q. Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation. *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. P. 1237–1242. doi:10.1245/s10434-006-9275-6.
48. Haen S. P., Gouttefangeas C., Schmidt D., Boss A., Clasen S., von Herbay A. et al. Elevated serum levels of heat shock protein 70 can be detected after radiofrequency ablation. *Cell Stress Chaperones.* 2011. Vol. 16 (5). P. 495–504. doi: 10.1007/s12192-011-0261-y.
49. Evrard S., Menetrier-Caux C., Biota C., Neaud V., Mathoulin-Pelissier S., Blay J. Y., Rosenbaum J. Cytokines pattern after surgical radiofrequency ablation of liver colorectal metastases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007. Vol. 31. P. 141–145.
50. Hori K., Mihich E., Ehrke M. J. Role of tumor necrosis factor and interleukin 1 in gamma interferon-promoted activation of mouse tumoricidal macrophages. *Cancer Res.* 1989. Vol. 49. P. 2606–2614.
51. Kirn A., Bingen A., Steffan A. M., Wild M. T., Keller F., Cinquialbre J. Endocytic capacities of Kupffer cells isolated from the human adult liver. *Hepatology.* 1982. Vol. 2. P. 216–222.
52. Napoletano C., Taurino F., Biffoni M., De Majo A., Coscarella G., Bellati F. et al. A RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients. *Int. J. Oncol.* 2008. Vol. 32. P. 481–490.

53. Hu Z., Yang X.Y., Liu Y., Sankin G.N., Pua E.C., Morse M.A. et al. Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model. *J. Transl. Med.* 2007. Vol. 5. P. 34. doi:10.1186/1479-5876-5-34.
54. Xing Y., Lu X., Pua E.C., Zhong P. The effect of high intensity focused ultrasound treatment on metastases in a murine melanoma model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 375(4). P. 645–650. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.072.
55. Dromi S.A., Walsh M.P., Herby S., Traughber B., Xie J., Sharma K.V. et al. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity. *Radiology.* 2009. Vol. 251(1). P. 58–66. doi: 10.1148/radiol.2511072175.
56. Huang X., Yuan F., Liang M., Lo H.W., Shinohara M.L., Robertson C., Zhong P. M-HIFU inhibits tumor growth, suppresses STAT3 activity and enhances tumor specific immunity in a transplant tumor model of prostate cancer. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. e41632. doi:10.1371/journal.pone.0041632.
57. Xu Z.L., Zhu X.Q., Lu P., Zhou Q., Zhang J., Wu F. Activation of tumor-infiltrating antigen presenting cells by high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Ultrasound Med. Biol.* 2009. Vol. 35. P. 50–57. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.005.
58. Zerbini A., Pilli M., Fagnoni F., Pelosi G., Pizzi M.G., Schivazappa S. et al. Increased immunostimulatory activity conferred to antigen-presenting cells by exposure to antigen extract from hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *J. Immunother.* 2008. Vol. 31(3). P. 271–282. doi: 10.1097/CJI.0b013e318160ff1c.
59. Zhang Y., Deng J., Feng J., Wu F. Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound: a preliminary report. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 3584–3591.
60. Deng J., Zhang Y., Feng J., Wu F. Dendritic cells loaded with ultrasound-ablated tumour induce in vivo specific antitumour immune responses. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36. P. 441–448.
61. Rosberger D.F., Coleman D.J., Silverman R., Woods S., Rondeau M., Cunningham-Rundles S. Immunomodulation in choroidal melanoma: Reversal of inverted CD4/CD8 ratios following treatment with ultrasonic hyperthermia. *Biotechnol. Ther.* 1994. Vol. 5. P. 59–68.
62. Wu F., Wang Z.B., Lu P., Xu Z.L., Chen W.Z., Zhu H., Jin C.B. Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation. *Ultrasound Med. Biol.* 2004. Vol. 30. P. 1217–1222. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.003.
63. Wang X., Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2002. Vol. 115. P. 1332–1335.
64. Yang W., Wang W., Liu B., Zhu B., Li J., Xu D. et al. Immunomodulation characteristics by thermal ablation therapy in cancer patients. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2018. Jan 8. doi: 10.1111/ajco.12836.
65. Wissniewski T.T., Hansler J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B. et al. Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003. Vol. 63(19). P. 6496–500.
66. van den Bijgaart R.J., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M., Futterer J.J., den Brok M.H., Adema G.J. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol. Immunother.* 2017. Vol. 66(2). P. 247–258. doi: 10.1007/s00262-016-1891-9.
67. Zhou Q., Zhu X.Q., Zhang J., Xu J.L., Lu P., Wu F. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment. *Ultrasound Med. Biol.* 2008. Vol. 34. P. 81–87. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.013.
68. Xia J.Z., Xie F.L., Ran L.F., Xie X.P., Fan Y.M., Wu F. High-intensity focused ultrasound tumor ablation activates autologous tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. *Ultrasound Med. Biol.* 2012. Vol. 38(8). P. 1363–1371. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.009.
69. Yang R., Reilly C.R., Rescorla F.J., Sanghvi N.T., Fry F.J., Franklin T.D. Jr, Grosfeld J.L. Effects of high-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 1992. Vol. 27. P. 246–250.
70. Ran L.F., Xie X.P., Xia J.Z., Xie F.L., Fan Y.M., Wu F. Specific antitumour immunity of HIFU-activated cytotoxic T lymphocytes after adoptive transfusion in tumour-bearing mice. *Int. J. Hyperthermia.* 2016. Vol. 32(2). P. 204–210. doi: 10.3109/02656736.2015.1112438.
71. den Brok M.H., Suttmuller R.P., van der Voort R., Bennink E.J., Figdor C.G., Ruers T.J., Adema G.J. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res.* 2004. Vol. 64(11). P. 4024–4029.
72. Lu P., Zhu X.Q., Xu Z.L., Zhou Q., Zhang J., Wu F. Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Surgery.* 2009. Vol. 145. P. 286–293. doi:10.1016/j.surg.2008.10.010.
73. Dong B.W., Zhang J., Liang P., Yu X.L., Su L., Yu D.J. et al. Sequential pathological and immunologic analysis of percutaneous microwave coagulation therapy of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Hyperthermia.* 2003. Vol. 19(2). P. 119–133.
74. Zerbini A., Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A. et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2006. Vol. 66(2). P. 1139–1146.

75. Hansler J., Wissniowski T.T., Schuppan D., Witte A., Bernatik T., Hahn E.G., Strobel D. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12(23). P. 3716–3721.
76. Zerbini A., Pilli M., Laccabue D., Pelosi G., Molinari A., Negri E. et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138(5). P. 1931–1942. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.051.
77. Widenmeyer M., Shebzukhov Y., Haen S.P., Schmidt D., Clasen S., Boss A. et al. Analysis of tumor antigen-specific T cells and antibodies in cancer patients treated with radiofrequency ablation. *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128(11). P. 2653–2662. doi: 10.1002/ijc.25601.
78. Hiroishi K., Eguchi J., Baba T., Shimazaki T., Ishii S., Hiraide A. et al. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45(4). P. 451–458. doi: 10.1007/s00535-009-0155-2.
79. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014. Vol. 515. P. 563–567.
80. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., Xu H., Pan X., Kim J.H. et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. P. 5064–5074.
81. Tumei P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014. Vol. 515. P. 568–571.
82. Diab A., McArthur H.L., Solomon S.B., Sacchini V., Comstock C., Maybody M. et al. A pilot study of preoperative (Pre-op), single-dose ipilimumab (Ipi) and/or cryoablation (Cryo) in women (pts) with early-stage/resectable breast cancer (ESBC). *ASCO Meeting Abstracts.* 2014. Vol. 32. P. 1098.
83. Page D.B., Yuan J., Redmond D., Wen Y.H., Durack J.C., Emerson R. et al. Deep Sequencing of T-cell Receptor DNA as a Biomarker of Clonally Expanded TILs in Breast Cancer after Immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.* 2016. Vol. 4(10). P. 835–844.
84. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K.F., McDermott D.F. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17(11). P. 1558–1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
85. Sznol M., Ferrucci P.F., Hogg D., Atkins M.B., Wolter P., Guidoboni M. et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35(34). P. 3815–3822. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1167.
86. Sibaud V., David I., Lamant L., Resseguier S., Radut R., Attal J. et al. Acute skin reaction suggestive of pembrolizumab-induced radiosensitization. *Melanoma Res.* 2015. Vol. 25(6). P. 555–558. doi: 10.1097/CMR.0000000000000191.
87. Chang X. Radiofrequency ablation of primary tumors combined with anti-programmed death-1 (PD-1) antibody results in an enhanced antitumor effect against advanced renal cell carcinoma. *J. Urology.* 2016. Vol. 195. No. 4S, Suppl. Abstract MP03-07.
88. Chen Z., Shen S., Peng B., Tao J. Intratumoural GM-CSF microspheres and CTLA-4 blockade enhance the antitumour immunity induced by thermal ablation in a subcutaneous murine hepatoma model. *Int. J. Hyperthermia.* 2009. Vol. 25(5). P. 374–382. doi: 10.1080/02656730902976807.
89. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 1–10.
90. Kim J.M., Chen D.S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Annals of Oncology.* Vol. 27. P. 1492–1504. 2016 doi:10.1093/annonc/mdw217.
91. Ferguson T.A., Choi J., Green D.R. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol.* 2011. Vol. 241. P. 77–88.
92. Golden E.B., Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin. Radiat. Oncol.* Vol. 25(1). P. 11–17. doi:10.1016/j.semradonc.2014.07.005.
93. Tesniere A., Apetoh L., Ghiringhelli F., Joza N., Panaretakis T., Kepp O. et al. Immunogenic cancer cell death: a key-lock paradigm. *Curr. Opin. Immunol.* 2008. Vol. 20. P. 504–511. doi:10.1016/j.coi.2008.05.007.
94. Chalovich J.M., Eisenberg E. NIH Public Access. *Biophys. Chem.* 2012. Vol. 257. P. 2432–2437.
95. Curley C.T., Sheybani N.D., Bullock T.N., Price R.J. Focused Ultrasound Immunotherapy for Central Nervous System Pathologies: Challenges and Opportunities. *Theranostics.* 2017. Vol. 7(15). P. 3608–3623. doi: 10.7150/thno.21225.
96. Blank C.U., Haanen J.B., Ribas A., Schumacher T.N. CANCER IMMUNOLOGY. The “cancer immunogram”. *Science.* 2016. Vol. 352(6286). P. 658–660. doi: 10.1126/science.aaf2834.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-43-49

Двухэтапная отсроченная реконструкция у пациенток раком молочной железы после мастэктомии

А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Е. А. Рассказова¹¹ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия³ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва, Россия

Резюме: Отсроченная реконструкция молочной железы после выполнения радикальных мастэктомий по поводу рака является хирургическим методом реабилитации пациенток. Реконструкцию молочной железы выполняют для улучшения качества жизни больных раком молочной железы.

Восстановление молочной железы с использованием экспандера применяют у женщин с небольшим размером молочной железы, а также у пациенток, которые отказываются от применения лоскутных методик. В МНИОИ им. П. А. Герцена 27 пациенткам с диагнозом «рак молочной железы» выполнили отсроченную реконструкцию молочной железы после радикальной мастэктомии.

Для достижения симметрии в 51,9% выполнены операции на здоровой молочной железе. За период наблюдения до четырех лет в данной группе не выявлено признаков прогрессирования основного заболевания.

Цель работы – улучшение качества жизни больных раком молочной железы с помощью отсроченной реконструкции молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, отсроченная реконструкция, экспандер молочной железы, силиконовые эндопротезы, реабилитация, двухэтапная реконструкция

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в России. В 2016 г. РМЖ составил 50,85 случаев на 100 тыс. населения [1].

Отсроченная реконструкция молочной железы является методом реабилитации пациенток после радикальной мастэктомии, выполненной по поводу рака. Двухэтапная реконструкция молочной железы подразумевает использование тканевого экспандера с последующей заменой на имплант.

Методика растяжения тканей грудной стенки после радикальной мастэктомии впервые была предложена в начале 1980-х гг. Radovan C. Данный метод он применил у 68 больных, которым после растяжения кожи экспандером на II этапе реконструкция была выполнена эндопротезом [2].

В конце 1980-х гг. Maxwell G.P. предложил новое поколение тканевых экспандеров с текстурированной поверхностью.

В настоящее время экспандеры выпускают с текстурированной поверхностью. При их использовании образуется более мягкая капсула, которая хорошо васкуляризована, и коллаген располагается не линейно, как в капсуле при использовании гладкого экспандера, а беспорядочно.

То есть происходит частичное или полное врастание окружающих тканей в оболочку текстурированного экспандера, что позволяет растягивать ткани с созданием мягкого кармана, а при замене на постоянный имплант исчезает необходимость в капсулэктомии.

Экспандер представляет собой пустой эластичный силиконовый мешок (имплантат), который постепенно наполняется стерильным физиологическим раствором с помощью стандартной иглы для инъекций в течение 6–8 недель. Устанавливают его обычно под оставшуюся кожу и большую грудную мышцу, формируя для него место – «карман», затем по мере наполнения силиконового баллона кожа и мышцы медленно растягиваются. Обычно за один раз в экспандер вводят не более 100 мл раствора. Процесс завершается, когда вновь сформированная «молочная железа» достигает необходимого размера, в некоторых случаях выполняется гиперкоррекция.

Таким образом, экспандер применяют для растяжения кожных покровов передней грудной стенки для создания достаточного объема кожного чехла. Лучший косметический эффект достигают после радикальной мастэктомии по Маддену, при которой сохраняют большую грудную мышцу [3].

Экспандеры отличаются размером, расположением порта (в экспандере или выносной), объемом.

Приблизительно через 2–3 месяца после достижения дермотензии экспандером выполняют II этап отсроченной реконструкции – замену экспандера на постоянный имплантат молочной железы с или без коррекции второй молочной железы (редукционная маммопластика или аутоматация).

Двухэтапная реконструкция молочной железы может быть использована почти во всех случаях при выборе в пользу имплантов для реконструкции. Максимальные объемы молочной железы, которые могут быть достигнуты при помощи реконструкции с использованием имплантатов, обычно в среднем составляют 400–500 см³ [4].

С 2000 г. применяют осмотический экспандер, который абсорбирует жидкость организма в течение первых 6–8 недель, и с увеличением объема экспандера происходит дермотензия [5–10].

Надо не забывать, что эстетический результат реконструкции молочной железы предполагает симметрию восстановленной и здоровой молочных желез. Симметрия может быть достигнута двумя способами: можно «подогнать» реконструируемую молочную железу под здоровую или скорректировать «здоровую» молочную железу. Корректирующую операцию выполняют одномоментно или через 6 месяцев после основного этапа реконструкции.

Отсроченная реконструкция также возможна аутоотканями пациентки или комбинацией аутоотканей и эндопротезов.

Тем не менее ни один из методов реконструктивно-пластических операций в настоящее время претендовать на универсальность не может. Отсутствие единого мнения и практических рекомендаций по вышеуказанным вопросам свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

Показания для отсроченной реконструкции с использованием тканевого экспандера:

- желание больной выполнить реконструкцию молочной железы;
- невозможность использования лоскутных методик (проведенные ранее хирургические вмешательства в области живота или спины либо ожоги в данных областях);
- отказ пациентки от лоскутных методик.

Противопоказания:

- прогрессирование рака молочной железы;
- тяжелые лучевые повреждения кожи передней грудной стенки;
- недостаточный объем подкожной клетчатки в области грудной стенки (относительное противопоказание).

Материалы и методы

В исследовании включено 27 пациенток с диагнозом РМЖ, которым в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 по

2017 г. выполнена отсроченная реконструкция молочной железы в два этапа: I этап – установка экспандера, II этап – замена экспандера на имплант. Медиана возраста пациенток составила 46,2±9,8 лет.

Всем пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия в плане комбинированного или комплексного лечения РМЖ в анамнезе.

Начальные стадии РМЖ (I–IIA) диагностированы у 18 (66,6%) больных, местно-распространенные стадии – у 9 (33,4%).

В пяти случаях пациенткам была выполнена неоадьювантная полихимиотерапия перед хирургическим лечением. В послеоперационном периоде 18 (66,6%) пациенткам проведена лучевая терапия, адьювантная терапия – 12 пациенткам (число курсов от 6 до 8), гормонотерапия – 11 больным.

Перед отсроченной реконструкцией молочной железы все пациентки обследованы, данных за местный рецидив и отдаленное метастазирование не выявлено.

Время до первого этапа отсроченной реконструкции после лечения РМЖ составило от 2 до 5 лет. Оптимальный период для отсроченной реконструкции молочной железы – два года после окончания лечения, чтобы исключить рецидив заболевания. Лучевая терапия в послеоперационном периоде, выполненная у 66,5% пациенток в случае отсутствия лучевого фиброза тканей передней грудной стенки, не влияла на сроки реконструкции.

На I этапе отсроченной реконструкции молочной железы установлен экспандер, средний объем экспандера составил 480 см³. Во всех случаях нами был установлен экспандер со встроенным портом. Этапы операции представлены на рис. 1–4.

Согласно предоперационной разметке по старому послеоперационному рубцу (после радикальных мастэктомий) или с иссечением старого рубца выполняют кожный разрез. Отсепаровывают кожу передней грудной стенки согласно разметке: в медиальной области – парастеральная линия, в латеральной области – передняя подмышечная линия, верхняя линия – верхний контур молочной железы, нижняя линия – проекция субмаммарной складки. На небольшом протяжении (2 см) отсепаровывают кожу с подкожной клетчаткой с помощью электрокоагулятора от большой грудной мышцы.

Выделяют латеральный край большой грудной мышцы и отделяют большую грудную от малой; необходим тщательный гемостаз, так как данные мышцы составляют ложе для экспандера. Отсепаровывают переднюю зубчатую мышцу (внутренняя поверхность) от ребер для укрытия экспандера в латеральной области. Подобранный по объему экспандер в операционной обрабатывают раствором антибиотика, удаляют из него воздух и при необходимости вводят физиологический раствор в полость экспандера. Крючками Фарабефа поднимают большую грудную мышцу и устанавливают в межмышечное

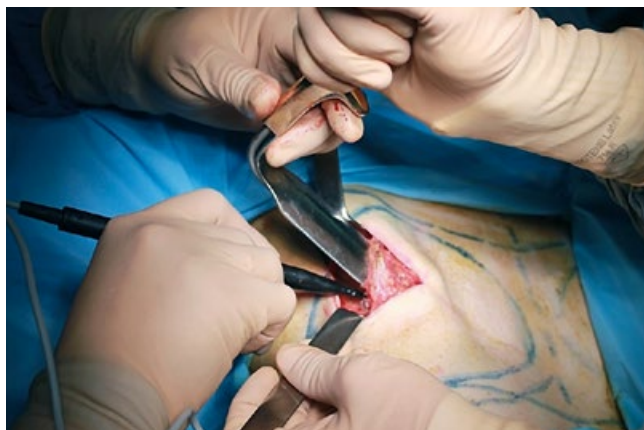


Рисунок 1. Формирование кармана для экспандера



Рисунок 2. Подготовка экспандера



Рисунок 3. Установка экспандера



Рисунок 4. Швы на кожу

пространство экспандер; в случае выносного порта экспандера последний устанавливают в подмышечной зоне. Преимущество встроенного порта заключается в отсутствии необходимости формирования для него дополнительного кармана. Недостатком встроенного порта экспандера является возможность его перфорации при неправильном вколе иглы. Установка экспандера под мышцы обеспечивает его хорошую защиту и не препятствует заживлению.

В ложе через контапертуру устанавливают дренаж. Мы используем один дренаж для дренирования только ложа. Далее послойно ушивают карман (большая грудная и передняя зубчатая мышцы) рассасывающимися нитями, накладывают швы на подкожную клетчатку, швы на кожу. Дренаж удаляют на 3–5 сутки после операции.

При II этапе отсроченной реконструкции – замене экспандера на имплант – одним из важных подэтапов является формирование субмаммарной складки, формируют складку обязательно нерассасывающимися нитями. Мы восстанавливаем субмаммарную складку по методу B.R. Seckel, при котором после удаления экспандера удаляется передний листок капсулы эндопротеза. Затем

осуществляют диссекцию и мобилизацию мягких тканей, начиная от пятого или шестого ребра, на 8–10 см книзу в направлении реберной дуги. Далее накладывают фиксирующие швы между внутренней поверхностью глубоких слоев кожи торако-эпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой инфрамаммарной складки, и надкостницей пятого – шестого ребра. Применение вышеописанного метода позволяет реконструировать хороший уровень птоза.

В течение месяца заполняют экспандер физиологическим раствором по 40–60 мл 1 раз в неделю для исключения болевых ощущений в послеоперационном периоде.

Послеоперационных осложнений не было выявлено в нашем исследовании. Наиболее частым осложнением является пролежень экспандера, который может развиваться как самостоятельно, так и в результате присоединившегося воспаления. Редкое осложнение – ротация экспандера.

У трех пациенток перед I этапом реконструкции проведен сеанс липофилинга с целью коррекции объема подкожно-жировой клетчатки передней грудной стенки,



Рисунок 5. Удаление экспандера из мышечного кармана



Рисунок 6. Капсулэктомия



Рисунок 7. Имплант в сформированном кармане



Рисунок 8. Швы на кожу

а также для уменьшения осложнений (пролежень экспандера).

После достижения максимальной дермотензии грудной стенки выполнен II этап отсроченной реконструкции – замена экспандера на имплант. Выбор объема импланта зависит от объема экспандера, а также от желания пациентки корректировать контрлатеральную молочную железу. Например, при желании пациентки увеличить контрлатеральную молочную железу изначально подбирают объем экспандера больше для отсроченной реконструкции и во время II этапа выполняют замену экспандера на имплант, а также аугментацию контрлатеральной молочной железы. И напротив, если контрлатеральная молочная железа большая по объему, то для достижения симметрии выполняют редукционную маммопластику.

На рис. 5–8 показаны подэтапы II этапа отсроченной реконструкции молочной железы. II этап подразумевает восстановление субмаммарной складки реконструируемой молочной железы.

Средний объем импланта – 450 см³. Во время операции устанавливают сайзер-импланты для точного подбора размера импланта. Для уменьшения процента инфекцион-

ных осложнений применяют антибиотикотерапию, в том числе и во время операции.

Результаты

На I этапе всем пациенткам установлен экспандер, на II этапе через три месяца после I этапа выполнена замена экспандера на имплант.

Средний объем импланта для отсроченной реконструкции молочной железы в исследовании – 450 см³. Осложнений не выявлено.

В 7,4% случаев выполнена отсроченная реконструкция молочной железы, включая и восстановление сосково-ареолярного комплекса собственными тканями с последующим татуажем (рис. 9, 10).

В 51,9% случаев (14 пациенток) выполнены операции на здоровой молочной железе для достижения симметрии.

Интервал времени наблюдения за пациентками с отсроченной реконструкцией молочной железы составил от 1 до 4 лет, данных за рецидив болезни и прогрессирование не было.



Рисунок 9. Вид пациентки: А – до операции; Б – после I этапа реконструкции; В – после II этапа реконструкции



Рисунок 10. Вид пациентки: А – до операции; Б – после I этапа реконструкции; В – после II этапа реконструкции

Заключение

Для достижения симметрии с контрлатеральной молочной железой в семи случаях выполнена аугментация молочной железы, в шести – редукционная маммопластика и в одном случае – периареолярная мастопексия. Таким образом, у 14 пациенток выполнено хирургическое вмешательство на здоровой молочной железе, что в процентном отношении составило 51,9.

В двух случаях выполнено восстановление сосково-ареолярного комплекса собственными тканями и татуаж ареолы. Таким образом, в 7,4% случаев выполнена реконструкция молочной железы и сосково-ареолярного комплекса.

Полученные косметические результаты у пациенток отличные и хорошие.

Известен факт, что пациентки после отсроченной реконструкции молочной железы оценивают косметические результаты выше, чем пациентки после одномоментной реконструкции молочной железы.

На рис. 9–10 представлены пациентки после радикальной мастэктомии, I этапа отсроченной реконструкции экспандером и II этапа реконструкции – замены экспандера на имплант и аугментации контрлатеральной молочной железы. III этап реконструкции – это восстановление сосково-ареолярного комплекса разными методиками, в том числе с использованием татуажа.

При сравнении наших результатов с результатами 15 отсроченных реконструкций молочной железы

с помощью экспандера и последующей заменой на имплант, так же как и у нас, осложнений не выявлено. Авторы считают, что реконструктивно-пластические операции не препятствуют онкологическому радикализму лечения и значительно улучшают качество жизни пациенток [11].

В статье Мавроди Т.В. и Исмагилова А.Х. [12] представлены данные о четырех пациентках, которым проведена двухэтапная реконструкция (экспандер с заменой на имплант), всем пациенткам была выполнена аугментация и контрлатеральной молочной железы, восстановлен сосково-ареолярный комплекс, а также у одной пациентки после II этапа отсроченной реконструкции выявлена капсулярная контрактура II степени, потребовавшая замены импланта на экспандер-имплант Becker. В нашем исследовании в 51,9% случаев также выполнены операции на здоровой молочной железе для достижения симметрии.

В статье Добряковой О.Б. с соавторами [13] описаны преимущества экспандерной дермотензии для реконструкции молочной железы. Так, преимущества данного вида операции по сравнению с разными вариантами трансплантации и транспозиции лоскутов состоит в том, что отсутствует донорская рана и риски, связанные с регенерацией лоскутов. Современные экспандеры и импланты позволяют добиться приемлемых результатов.

Выводы

Таким образом, отсроченная реконструкция молочной железы является методом реабилитации больных РМЖ. В 7,4% случаев выполнена отсроченная реконструкция молочной железы, включая и восстановление сосково-ареолярного комплекса. В 51,9% выполнены операции на здоровой молочной железе для достижения симметрии.

Интервал времени наблюдения составил 1–4 года после отсроченной реконструкции молочной железы, при-

знаков прогрессирования основного заболевания у пациенток не выявлено.

Благодаря последовательным хирургическим вмешательствам, а также коррекции здоровой молочной железы удается добиться не только восстановления удаленной молочной железы, но и симметрии молочных желез. Пациентки, которым выполняют отсроченную реконструкцию молочной железы, часто удовлетворены даже двумя этапами реконструкции. Отсроченные реконструкции молочной железы, несомненно, необходимы для реабилитации пациенток РМЖ.

Информация об авторах

Азиз Д. Зикиряходжаев, д. м. н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, email: azizz@mail.ru

Елена А. Рассказова, д. м. н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, email: rasskaz2@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-43-49

For citation: Zikiryahodzhaev A. D., Rasskazova E. A. Two-stage delayed reconstruction in patients with breast cancer after mastectomy. *Malignant Tumours* 2018; 2:43–49 (In Russ.)

Two-stage delayed reconstruction in patients with breast cancer after mastectomy

A. D. Zikiryahodzhaev^{1,2,3}, E. A. Rasskazova¹

¹ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

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

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract: Delayed breast reconstruction after performing radical mastectomy for cancer is a surgical method of rehabilitation of patients. Breast reconstruction is performed to improve the quality of life of patients with breast cancer.

Breast restoration using expander is used in women with a small breast size, as well as in patients who refuse to use patchwork techniques of breast restoration. In P. A. Herzen MORI 27 patients with a diagnosis of breast cancer was performed in delayed breast reconstruction after radical mastectomy.

To achieve symmetry in 51,9% of cases the operations were also performed on the healthy breast. During the observation period up to 4 years, no signs of progression of the underlying disease were found in this group.

Keywords: breast cancer, delayed reconstruction, the expander of the breast, silicone implants, rehabilitation, two-stage reconstruction

Information about the authors

Aziz D. Zikiryahodzhaev, MD, DSc Med, Head of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, e-mail: azizz@mail.ru

Elena A. Rasskazova, MD, DSc Med, Researcher, Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russian, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Литература • References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва, 2017. с. 236. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Moscow, 2017. P. 236 (In Russ.)].
2. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. No. 69. P. 195–208.
3. Габка К., Бомерт Х. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. Пер. с англ. Под общ. ред. Н. О. Миланова. Москва, 2010. 360 с. [Gabka K., Bomert Kh. Plasticheskaya i rekonstruktivnaya khirurgiya molochnoi zhelezy. Ed. N. O. Milanova. Moscow, 2010. 360 p. (In Russ.)].
4. Рассказова Е. А. Современные принципы лечения рака молочной железы. *Врач.* 2017. №5. С. 7–8. [Rasskazova E. A. Sovremennye printsipy lecheniya raka molochnoi zhelezy. *Vrach.* 2017. Vol. 5. P. 7–8 (In Russ.)].
5. Ronert M. A., Hofheinz H., Manassa E. et al. The beginning of a new era in tissue expansion: self filling osmotic tissue expander – four year clinical experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004. Vol. 114. P. 1025–1031.
6. Ronert M. A., Hofheinz H., Olbrisch R. R. The beginning of a new era: self-filling tissue expander for defect coverage in a 3-year-old boy with a retroauricular nevus. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003. Vol. 112 (1). P. 189–191.
7. Chummun S. et al. The osmotic tissue expander: A 5-year experience. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2010. doi:10.1016/j. bjps. 2010.02.002.
8. Gronovich Y. et al. Osmotic Tissue Expander – Experience in Ten Consecutive Pediatric Cases. *Plastic Reconstructive Surgery.* 2010. doi: 10.1097/01. prs. 0000388805.53479.59.
9. Wollina U., Bayyoud Y. Reconstruction of a large scalp defect by the sequential use of dermal substitute, self-filling osmotic tissue expander and rotational flap. *J. Cutaneous and Aesthetic Surgery.* 2010. Vol. 3. Issue 2. doi: 10.4103/0974-2077.69023.
10. Gronovich Y. et al. Reconstruction with an Osmotic Tissue Expander in Pediatric Patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. Vol. 129 (5). P. 863–865. doi: 10.1097/PRS.0b013.31824.9f4.
11. Царев О. Н., Гольдман Ю. И. Хирургическая реабилитация больных после радикального лечения рака молочной железы. Тюменский медицинский журнал. 2014. Т. 16. №4. С. 48–49. [Tsarev O. N., Gol'dman Yu. I. Khirurgicheskaya reabilitatsiya bol'nykh posle radikal'nogo lecheniya raka molochnoj zhelezy. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal.* 2014. Vol. 16. No. 4. P. 48–49 (In Russ.)].
12. Мавроди Т. В., Исмаилов А. Х. Осложнения при реконструктивно-пластических операциях на молочной железе. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2010. №4. С. 106–107. [Mavrodi T. V., Ismagilov A. Kh. Oslozhneniya pri rekonstruktivno-plasticheskikh operatsiyakh na molochnoj zheleze. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i ehsteticheskoi khirurgii.* 2010. No. 4. P. 106–107 (In Russ.)].
13. Добрякова О. Б., Добряков Б. С., Аршакян В. А., Гулев В. С. Реконструкция молочной железы с использованием экспандеров. Собственный опыт. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2012. №4. С. 36–44. [Dobryakova O. B., Dobryakov B. S., Arshakyan V. A., Gulev V. S. Rekonstruktsiya molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem ekspanderov. Sobstvennyi opyt. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii.* 2012. No. 4. P. 36–44 (In Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59

Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин, С.А. Тюлядин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: В настоящем обзоре литературы проанализированы работы, посвящённые выбору терапии первой и последующих линий лечения у больных метастатическим раком толстой кишки. Обсуждены данные по результатам сочетания таргетных моноклональных антител с различными режимами химиотерапии. Освещены современные исследования по тактике выбора последовательности таргетной терапии у больных с метастатическим заболеванием. Также рассмотрены вопросы влияния различных факторов на эффективность терапии теми или иными препаратами и их места в выборе терапии при раке толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, таргетная терапия, химиотерапия, рандомизированные исследования, последовательность режимов терапии

Введение

В 2004 г. в лечении больных диссеминированным раком толстой кишки было зарегистрировано всего две комбинации химиопрепаратов: оксалиплатина с фторпиримидинами и иринотеканом с фторпиримидинами. Соответственно, и выбор последовательности химиотерапевтических режимов был несложен: с чего бы ни начинали лечение (на основе оксалиплатины или иринотекана), при прогрессировании переходили на альтернативный режим (после оксалиплатины назначали иринотекан и наоборот). При этом продолжительность жизни пациентов не различалась от того, с какой схемы было начато лечение [1]. Однако к настоящему времени в ряде стран в лечении больных раком толстой кишки в первой линии зарегистрировано еще три таргетных препарата (бевацизумаб, панитумумаб и цетуксимаб), а во второй линии – цирумаб. Это не только усложняет выбор комбинации для первой линии лечения, но ставит вопрос перед химиотерапевтом: какую оптимальную последовательность схем препаратов предпочесть, чтобы добиться максимальной продолжительности жизни у пациента. Решению этого вопроса и посвящен настоящий обзор литературы.

Выбор терапии после адъювантного лечения

В РФ третья стадия болезни диагностируется приблизительно у четверти больных [2]. Именно этим пациентам показано проведение адъювантной химиотерапии с включением капецитабина и оксалиплатины [3]. Встает вопрос, что назначить пациентам после адъювантной

химиотерапии. Для его решения можно обратиться к результатам двух незапланированных поданализов проспективно проведенных исследований III фазы: TRIBE (сравнение в первой линии режимов FOLFOXIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб) и SWJOG4407GS (сравнение в первой линии режимов FOLFOX + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб). В обеих работах режим FOLFIRI был ассоциирован с улучшением показателей выживаемости у больных после адъювантной химиотерапии в сравнении с режимами, включавшими оксалиплатину [4, 5].

Эффективность оксалиплатины при повторном назначении напрямую зависит от времени без прогрессирования с момента окончания первичной терапии оксалиплатином. Это было продемонстрировано при совокупном анализе результатов исследований OPTIMOX 1, OPTIMOX 2 и лечения пациентов с прогрессированием после неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапии режимом FOLFOX по поводу удаления метастазов рака толстой кишки. Было выявлено, что медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, у которых режимы с оксалиплатином повторно назначались в течение 6 мес. с момента окончания первичного назначения оксалиплатины, составила всего 3 мес., через 6–12 мес. – 4,8 мес., после 12 мес. – 7,1 мес. ($p < 0,001$) [6].

Таким образом, в случае прогрессирования после окончания адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатины лучше переходить на схемы лечения, содержащие иринотекан. Оксалиплатин можно повторно назначать, если с момента окончания адъювантной химиотерапии прошло более 12 мес. без прогрессирования.

Выбор режима лечения в первой линии терапии

В 2005 г. наибольшая продолжительность жизни больных метастатическим раком толстой кишки достигалась в том случае, если пациент за все время лечения получил все зарегистрированные к тому времени химиопрепараты [7]. Это и в настоящее время актуально, так как только 60% больных получают вторую линию лечения, следовательно, наиболее активный режим лечения должен быть проведен на первой линии.

Какой режим химиотерапии лучше комбинировать с таргетным препаратом

Не менее важным является правильное сочетание таргетного препарата и химиотерапевтического режима. Так, не следует комбинировать моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) с пероральными формами фторпиримидинов (например, со схемой XELOX) или со струйными введениями фторурацила (например, с режимом FLOX). В указанных сочетаниях анти-EGFR антитела не улучшили показатели выживаемости пациентов [8, 9]. При этом данные антитела не влияют ни на фармакокинетику фторпиримидинов, ни на частоту осложнений при комбинации со струйным введением фторурацила или приемом капецитабина, чтобы этим можно было объяснить отсутствие эффекта от добавления таргетных препаратов [10]. В то же время известно, что ингибирование EGFR приводит к уменьшению экспрессии тимидилатсинтетазы, уровень которой обратно коррелирует с эффективностью фторурацила [11, 12].

Если сомнений в эффективности сочетания панитумумаба и оксалиплатина по результатам исследования PRIME не было [13], то оставался открытым вопрос об эффективности комбинации цетуксимаба и оксалиплатина. Два метаанализа рандомизированных исследований показали, что добавление цетуксимаба к оксалиплатин-содержащей химиотерапии при раке толстой кишки значительно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования [14, 15]. Также результаты исследования CALGB/SWOG 80405, в котором более 70% больных получали в первой линии комбинацию FOLFOX и цетуксимаба, подтвердили эффективность данного сочетания препаратов, показав медиану продолжительности жизни 30,1 мес. [16].

Комбинация анти-EGFR антител с иринотекан-содержащими режимами химиотерапии при раке толстой кишки показала свою эффективность в большом числе рандомизированных исследований III фазы. При этом эффективность бевацизумаба не зависела от применяемой схемы химиотерапии [17]. Тем не менее в оригинальном исследовании, проведенном J. Carrasco с соавторами, была попытка определить наилучшее сочетание химиотерапевтического режима и таргетного препарата при раке толстой кишки. Исследователи оценили частоту

значимых патоморфологических эффектов в метастазах рака толстой кишки у 264 больных после проведенного индукционного лечения различными комбинациями таргетных и химиопрепаратов. Было выявлено, что наибольшая частота выраженных патоморфологических эффектов достигалась при сочетании анти-EGFR антител с иринотекан-содержащими режимами химиотерапии: 55% против 6% при комбинациях с оксалиплатином, а также бевацизумаба с оксалиплатин-содержащими схемами: 60% против 17% при сочетании с иринотеканом. Однако следует помнить, что исследование носило ретроспективный характер [18].

Если при лечении больных метастатическим раком толстой кишки рассматривать другие антиангиогенные препараты, зарегистрированные в мире наряду с бевацизумабом, такие как афлиберцепт и рамуцирумаб, то при их назначении также есть некоторые нюансы выбора химиотерапевтического режима. По результатам рандомизированных исследований III фазы оба препарата зарегистрированы только в сочетании с режимом FOLFIRI во второй линии терапии [19, 20]. Эффективность данных моноклональных антител в первой линии или в комбинациях с оксалиплатин-содержащими режимами не доказана [21–24].

Какой таргетный препарат выбрать в первой линии лечения

Если рассматривать популяцию пациентов с операбельным метастатическим раком толстой кишки, то на первом этапе выбор терапии будет определяться функциональным статусом больного. При тяжелом состоянии пациента рекомендуется проведение симптоматической терапии; при состоянии средней степени тяжести и способности перенести химиотерапию можно назначить монотерапию фторпиримидинами или их сочетание с бевацизумабом, монотерапию анти-EGFR моноклональными антителами при отсутствии мутации в генах RAS в опухоли либо дуплеты химиотерапии в редуцированных дозах [25]. Труднее выбрать таргетный агент для пациентов в удовлетворительном состоянии. В данном случае выбор терапии основывается на мутационном статусе генов RAS и BRAF в опухоли. К настоящему времени проведено три рандомизированных исследования сравнения комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами при отсутствии мутации в генах RAS. Проведенный метаанализ этих исследований показал, что добавление панитумумаба или цетуксимаба к химиотерапии ассоциировано со статистически значимым повышением частоты объективных ответов и продолжительности жизни, но не выживаемости без прогрессирования [26]. Также отмечено, что комбинации с анти-EGFR антителами приводят к более значимому уменьшению проявлений болезни в размерах, которое наступает раньше, чем на комбинациях с бевацизумабом

[27, 28]. Данное наблюдение послужило основой к рекомендации применения комбинации анти-EGFR моноклональных антител совместно с химиотерапией в первой линии при диком типе генов RAS в случаях необходимости быстрого уменьшения размеров опухоли, то есть с целью циторедукции. Например, при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки или при метастатическом поражении, которые проявляются клинически выраженным болевым синдромом, начинающимися явлениями органной недостаточности (повышение трансаминаз печени, одышка и т.п.). В клинических ситуациях, когда требуется достижение лишь контроля болезни, химиотерапевт вправе выбрать между двумя равнозначными режимами: с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами.

Такой логичный алгоритм выбора таргетного препарата в первой линии лечения стал спорным после получения результатов исследования CALGB/SWOG 80405, где выявлено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз болезни, но и на эффективность комбинации химиотерапии с тем или иным таргетным препаратом. Так, даже при диком типе гена KRAS добавление цетуксимаба к химиотерапии в первой линии было эффективнее бевацизумаба только при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки: медиана продолжительности жизни составила 36 мес. против 31,4 мес. Тогда как при поражении опухолью правых отделов роль цетуксимаба была не столь выражена: 16,7 мес. против 24,2 мес. в группе с бевацизумабом. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или иному режиму химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [29]. Несмотря на такую разницу в показателях выживаемости, необходимо учитывать, что это результаты ретроспективного анализа и группы сравнения могут быть не сбалансированы по прогностическим факторам. Кроме того, в основе различий, вероятнее всего, лежат молекулярные нарушения, свойственные опухолям правой половины, где чаще встречается мутация в гене BRAF и CIMP фенотип, ниже экспрессия лигандов к рецепторам EGFR (EREG и AREG), что ассоциировано с низкой эффективностью терапии анти-EGFR моноклональными антителами [30].

Выбор второй линии терапии

Если выбор режима химиотерапии во второй линии довольно прост: с чего бы вы ни начинали лечение при прогрессировании, вы переходили на альтернативный режим химиопрепаратов (после оксалиплатина назначаете иринотекан и наоборот), то вопрос о наилучшей последовательности таргетных препаратов остается открытым. Здесь клиницист сталкивается с двумя принципиально различными ситуациями: прогрессирование после бевацизумаба

или после анти-EGFR моноклональных антител в первой линии.

Первая линия – терапия с включением бевацизумаба

Продолжение антиангиогенного воздействия и во второй линии

В предклинических работах было показано, что продолжение воздействия антиангиогенными препаратами в процессе прогрессирования опухоли толстой кишки оказывается эффективным. Клинически было проведено несколько крупных ретроспективных исследований по оценке течения болезни при прогрессировании на фоне комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом в первой линии лечения: пациенты или не получали лечения, или происходила замена химиопрепаратов и отмена бевацизумаба, или продолжалась терапия бевацизумабом, а менялась лишь химиотерапевтическая составляющая режима лечения. Так, в исследовании BRITe медиана выживаемости без прогрессирования в группе с продолжением терапии бевацизумабом была значимо выше в сравнении с группой с прекращением бевацизумаба: 19,2 против 9,5 мес. ($p < 0,001$). Отметим, что в группе пациентов, которым не проводилась терапия второй линии, медиана времени до прогрессирования составила всего 3,6 мес. Авторы исследования подчеркнули, что подход продолжения антиангиогенного препарата при прогрессировании реализовался независимо от характера первой линии химиотерапии (иринотекан- или оксалиплатин-содержащие режимы) [31]. Аналогичные результаты были достигнуты и в исследовании ARIES [32]. Полученные данные явились предпосылкой к проведению проспективного рандомизированного исследования III фазы.

В исследовании TML18147820 больные метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием болезни после как минимум трех месяцев химиотерапии с бевацизумабом были рандомизированы на две группы: продолжение бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена бевацизумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во второй линии, составила 11,2 мес., в контрольной группе – 9,8 мес. ($p = 0,0062$). Медиана выживаемости без прогрессирования – 5,7 и 4,1 мес. соответственно ($p < 0,001$). Продолжение антиангиогенной терапии и во второй линии лечения не привело к значимому увеличению числа осложнений 3–4 степени, в том числе и характерных для бевацизумаба. При поданализе авторы показали, что данный антиангиогенный подход эффективен, как и при ретроспективных исследованиях, независимо от химиотерапевтического режима в первой линии лечения. Однако у женщин, а также пациентов с низким соматическим статусом продолжение бе-

вацизумаба во второй линии не приводило к значимому улучшению показателей выживаемости (ОР – 0,99 и 0,87 соответственно) [33].

В 2013 г. были представлены результаты другого проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности продолжения бевацизумаба во второй линии лечения – BEVYP. В отличие от исследования TML18147, здесь в первой линии лечения допускалось назначение комбинации бевацизумаба с любым химиотерапевтическим компонентом, а не только оксалиплатин- или иринотекан-содержащих схем. Было рандомизировано 184 пациента. Несмотря на расширение популяции включенных в исследование больных, авторы также получили повышение показателей выживаемости без прогрессирования (HR=0,66, $p=0,0065$) и статистически незначимое повышение продолжительности жизни (HR=0,75, $p=0,11$) в группе продолжения терапией бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторное значение пола пациента, но эффект от продолжения бевацизумаба во второй линии, так же как и в исследовании TML18147, не отмечен в группе больных с низким функциональным статусом (HR=0,86). С другой стороны, эффект от продолжения терапии бевацизумабом наблюдался независимо от длительности терапии бевацизумабом в первой линии (≤ 3 и > 3 мес.) [34]. В исследовании TML18147 длительность терапии бевацизумабом в первой линии лечения менее 3 мес. являлась критерием невключения.

В процессе терапии бевацизумабом происходит снижение концентрации мишени к бевацизумабу – сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), однако опухоль и опухолевое микроокружение начинает продуцировать другие ангиогенные факторы, тем самым вновь стимулируя ангиогенез. Это было продемонстрировано в исследовании различных факторов ангиогенеза в процессе терапии 46 больных раком толстой кишки комбинацией FOLFIRI + бевацизумаб. Отмечено достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови, но значимое повышение уровня интерлейкина-8 и плацентарного фактора роста (PIGF), обладающих ангиогенными свойствами и достигающих максимальных значений при прогрессировании заболевания [35]. Аналогичные результаты были получены при изучении динамики факторов ангиогенеза при терапии режимом FOLFOXIRI + бевацизумаб [36, 37]. Это послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата, о котором говорилось выше, – афлиберцепта. В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения, – практически треть пациентов, включенных в исследование. Продолжение антиангиогенной терапии афлиберцептом в данной подгруппе было эффективным преимущественно у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG=0–1), отсутствием прогрессирования в течение

6 мес. с момента окончания адъювантной химиотерапии, при поражении метастазами не более одного органа (HR=0,74) [38]. При оценке токсичности афлиберцепта в группе пациентов, получавших на первой линии бевацизумаб, отметим, что применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом диарей и нейтропений [38].

В январе 2015 г. были представлены результаты исследования RIASE по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. Рамуцирумаб, в отличие от бевацизумаба и афлиберцепта, представляет собой моноклональное антитело к рецептору сосудисто-эндотелиального фактора роста – VEGFR2. В группе с исследуемым препаратом показатели выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медианы выживаемости без прогрессирования составили 5,7 против 4,5 мес. (HR=0,79; 95% ДИ 0,70–0,90; $p=0,0005$); медианы продолжительности жизни – 13,3 и 11,7 мес. (HR=0,84; 95% ДИ 0,73–0,98; $p=0,0219$). Однако частота достижения объективного ответа была одинаковой между группами сравнения: 13,4 против 12,5% [20].

Переключение на анти-EGFR моноклональные антитела

При прогрессировании на бевацизумабе в первой линии можно рассмотреть такой подход, как назначение анти-EGFR моноклональных антител во второй линии. Однако в предклинических работах было отмечено, что повышение уровня проангиогенных факторов, в частности VEGF, коррелирует с отсутствием эффекта от цетуксимаба [39]. При валидации данных находок уже в клинике по результатам ретроспективного анализа эффект от добавления цетуксимаба к химиотерапии был выше у больных, не получавших бевацизумаб в первой линии: медиана выживаемости, связанной с заболеванием, составила 9,1 против 4,9 мес. ($p=0,026$) [40]. В дальнейшем были представлены результаты нескольких рандомизированных исследований по сравнению химиотерапий с или без анти-EGFR моноклональных антител во второй линии при прогрессировании на бевацизумабе. В исследовании COMETS при прогрессировании заболевания на фоне комбинации FOLFIRI + бевацизумаб больных рандомизировали на две группы, получавших режим FOLFOX или иринотекан с цетуксимабом; в случае дальнейшей отрицательной динамики пациенты после FOLFOX получали иринотекан с цетуксимабом и наоборот. В исследование было включено 109 больных. Выживаемость без прогрессирования во второй линии между группами не различалась. В то же время медиана продолжительности жизни была статистически незначимо

выше в группе только химиотерапии во второй линии, а цетуксимаба с иринотеканом – в третьей линии: 18,6 против 12,3 мес. (HR=0,77; $p=0,22$) [41]. На ASCO 2016 г. были представлены результаты еще одного исследования с похожим дизайном – Prodigе 18–UNICANCER GI. Пациенты после прогрессирования на комбинации бевацизумаба с любым режимом химиотерапии в первой линии в дальнейшем получали альтернативный режим химиотерапии с продолжением терапии бевацизумабом или цетуксимабом. В исследование было включено 130 больных. Медианы выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были выше в группе пациентов, продолжавших терапию бевацизумабом, в сравнении с пациентами, которым назначали во второй линии цетуксимаб: 7,1 против 5,6 мес. (HR=1,43; $p=0,06$) и 15,9 против 10,6 мес. (HR=1,44; $p=0,08$) [42].

Также проведено сравнительное исследование II фазы по оценке режимов FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + панитумумаб при прогрессировании после режимов с оксалиплатином и бевацизумабом в первой линии лечения. Статистическая гипотеза в исследовании отсутствовала, было рандомизировано 182 пациента с диким типом гена KRAS. При сравнении режимов не было выявлено статистически значимых различий между панитумумабом и бевацизумабом ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении продолжительности жизни: HR=1,01 и 1,06 соответственно. Однако, как и в предыдущих работах, медиана продолжительности жизни была выше в группе с бевацизумабом: 21,4 против 18 мес. [43].

Также доступны результаты поданализа исследования 20050181 – сравнения режима FOLFIRI + панитумумаб и FOLFIRI во второй линии лечения. В данном исследовании 115 пациентов получали бевацизумаб в первой линии терапии. При этом эффект от добавления панитумумаба был значим в отношении выживаемости без прогрессирования как в группе с бевацизумабом в первой линии, так и без него: HR=0,71 и 0,86 соответственно [44].

Интересно, что при прямом сравнении монотерапии цетуксимабом и панитумумабом во второй линии лечения в рамках исследования ASPЕCCT в подгруппе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения, назначение панитумумаба приводило к статистически значимо лучшим показателям медианы продолжительности жизни: 11,3 против 9,8 мес. (HR=0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; $p<0,05$), но не выживаемости без прогрессирования [45]. Возможно, это связано с последующими линиями терапии и различиями в молекулярных изменениях в опухоли, возникающих в процессе лечения тем или иным моноклональным антителом к EGFR.

Таким образом, у пациентов, которым проводилась терапия бевацизумабом в первой линии, продолжение терапии антиангиогенными препаратами (бевацизумабом или афлиберцептом) во второй линии показывает лучшие результаты, нежели переключение на анти-EGFR

моноклональные антитела. Последние лучше оставить на третью линию, назначая их в монорежиме или в комбинации с иринотеканом. Эффект от продолжения антиангиогенной терапии во второй линии наиболее выражен у пациентов с ECOG=0–1, мужского пола (бевацизумаб), с поражением метастазами не больше одной области, отсутствием прогрессирования на фоне адъювантной химиотерапии в анамнезе (афлиберцепт).

Первая линия – терапия с включением анти-EGFR препаратов

Переключение на антиангиогенные моноклональные антитела

Если обратиться к данным предклинических экспериментов, то на фоне развития резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам отмечается повышение уровня проангиогенных факторов. А именно происходит увеличение экспрессии VEGF и VEGFR1 в клетках рака толстой кишки, что определяет чувствительность к последующему антиангиогенному воздействию [46, 47]. Клиническое подтверждение полученным находкам представлено в результатах ретроспективного анализа добавления бевацизумаба во второй и последующих линиях химиотерапии после прогрессирования на цетуксимаб-содержащих схемах. Так, объективный эффект зарегистрирован у 50% больных, получавших бевацизумаб во второй линии, и в 30% случаях, когда бевацизумаб добавляли к третьей линии химиотерапии [48].

Для оценки эффективности терапии второй линии при прогрессировании на фоне анти-EGFR препаратов в первой линии также можно обратиться к результатам поданализов рандомизированных исследований первой линии FIRE3 и PEAK.

В исследовании III фазы FIRE3 проведено сравнение комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом у больных метастатическим раком толстой кишки и диким типом гена KRAS. В анализ было включено 526 больных. Частота объективных эффектов, медианы выживаемости без прогрессирования не различались между группами сравнения с цетуксимабом и бевацизумабом: 62 против 58% и 10 против 10,3 мес. соответственно. Однако медиана продолжительности жизни была значимо выше в группе с цетуксимабом: 28,7 против 25 мес. (HR=0,77; 95% ДИ 0,62–0,96; $p=0,017$). При запланированном поданализе по популяции больных с диким типом генов RAS (KRAS и NRAS) частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования по-прежнему не отличались в группах цетуксимаба и бевацизумаба, однако различие между медианами продолжительности жизни увеличилось до 7,5 мес. (HR=0,7; 95% ДИ 0,53–0,92; $p=0,011$). При оценке характера второй линии лечения было отмечено, что в группе пациентов с цетуксимабом наиболее длительная средняя продолжительность терапии

второй линии достигалась, если пациенты получали во второй линии режимы с бевацизумабом, – 29,3 мес. (0,3–131,3). Тогда как в случае продолжения анти-EGFR терапии во второй линии эта цифра составила 10,1 мес. (0,3–83,9), химиотерапии без таргетных препаратов – 13,4 мес. (0,3–103,4) [49].

В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапий режимами FOLFOX + панитумумаб и FOLFOX + бевацизумаб в качестве первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки. По обновленным данным, при диком типе гена RAS медиана продолжительности жизни в группе панитумумаба составила 41,3 мес. против 28,9 мес. в группе с бевацизумабом. При этом длительная выживаемость в группе с панитумумабом оставалась высокой независимо от того, назначался бевацизумаб во второй линии терапии или нет [50].

Продолжение терапии анти-EGFR антителами

Другой опцией при прогрессировании на анти-EGFR препаратах является попытка продолжить анти-EGFR терапию во второй линии, несмотря на прогрессирование. Данный подход изучался в исследовании CAPRI GOIM: при прогрессировании на режиме FOLFIRI с цетуксимабом пациентам с диким типом гена KRAS назначался либо режим FOLFOX, либо его комбинация с цетуксимабом. Только в случае отсутствия мутаций в четырех генах (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA) отмечен выигрыш от продолжения терапии цетуксимабом в выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни: HR=0,56 (p=0,025) и HR=0,57 (p=0,056) соответственно. У остальных пациентов показатели выживаемости значи-

мо не различались. Возможно, это объясняется гетерогенностью и клональной эволюцией опухолевых клеток, когда на фоне терапии цетуксимабом уменьшается число клеток с диким типом гена KRAS, но увеличивается резистентная к анти-EGFR воздействию популяция клеток с мутацией в гене KRAS [51].

Таким образом, можно сделать вывод, что при прогрессировании на комбинациях с анти-EGFR препаратами в первой линии наилучшие показатели отмечаются при переключении на комбинации с бевацизумабом.

Заключение

Появление новых предикторных маркеров, новых препаратов и комбинаций, а также длительный срок жизни пациентов усложняют выбор не только режима для первой линии лечения, но и наилучшей для пациента последовательности химиотерапии и таргетных агентов. В настоящее время выбор первой линии в первую очередь определяется функциональным статусом пациента, целью терапии и мутационными характеристиками опухоли. Также появляется все больше данных об оптимальной последовательности таргетной терапии у больных с диким типом генов RAS. На наших глазах происходит изменение парадигмы восприятия докторами и больным заболевания толстой кишки как «фатальной» болезни, где основной целью было улучшение качества жизни, и переход к восприятию данного заболевания как хронического процесса, когда специфическая терапия в комбинации с локальными методами лечения позволяет пациентам жить с метастазами годами.

Информация об авторах

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

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59

For citation: Fedyanin M. Yu., Tjulandin S. A. Optimal sequences and combination of chemotherapy and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Malignant Tumours* 2018; 2:50–59 (In Russ.)

Optimal sequences and combination of chemotherapy and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

M. Yu. Fedyanin, S. A. Tjulandin

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

Abstract: In this review we analyzed results of studies concerning the choice of first and subsequent lines of therapy in patients with metastatic colon cancer. We discussed data of various combinations of monoclonal antibodies with different chemotherapeutic regimens. Also we discussed modern preclinical and clinical trials concerning strategy of choice of targeted therapy sequence in patients with metastatic disease. We considered the impact of various molecular and clinical factors on the effectiveness of drugs and determined their application for therapy choice for colon cancer.

Keywords: colorectal cancer, targeted therapy, chemotherapy, sequence of chemotherapy

Information about the authors

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

Sergey 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. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (2). P. 229–237. doi: 10.1200/JCO. 2004.05.113.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (eds.). Moscow: MNIOL im. P. A. Gercena filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2015 (In Russ.).]
3. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. *Фарматека*. 2011. № 7 (220). С. 21–27. [Fedyanin M. Ju., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Adjuvantnaya himioterapiya pri rake obodochnoi kishki. *Farmateka*. 2011. No. 7 (220). P. 21–27 (In Russ.).]
4. Yamazaki K., Nagase M., Tamagawa H. et al. A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3534).
5. Falcone A., Cremolini C., Masi G. et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (suppl; abstr 3505).
6. de Gramont A. H., Chibaudel L. B., Bourges O. et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 15s (suppl; abstr 4024).

7. Grothey A., Sargent D., Goldberg R. M., Schmoll H. J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (7). P. 1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
8. Madi A., Fisher D., Wilson R. H., Adams R. A. et al. Oxaliplatin/capecitabine vs oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial. *Br. J. Cancer.* 2012. Vol. 107 (7). P. 1037–1043. doi: 10.1038/bjc.2012.384.
9. Tveit K. M., Guren T., Glimelius B., Pfeiffer P. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (15). P. 1755–1762. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
10. Ku G. Y., Haaland B. A., Lopes G. de L. Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 70. P. 231–238. doi: 10.1007/s00280-012-1898-7.
11. Bijnsdorp I. V., Kruijff F. A., Fukushima M., Smid K., Gokoel S., Peters G. J. Molecular mechanism underlying the synergistic interaction between trifluorothymidine and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in human colorectal cancer cell lines. *Cancer Sci.* 2010. Vol. 101. P. 440–447. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01375.x.
12. Kim H. P., Yoon Y. K., Kim J. W., Smid K., Gokoel S., Peters G. J. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor, downregulates thymidylate synthase by inhibiting the nuclear translocation of EGFR and HER2. *PLoS One.* 2009. Vol. 4. e5933.
13. Douillard J. Y., Siena S., Cassidy J., Tabernero J., Burkes R. et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (7). P. 1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141.
14. Wen F., Tang R., Sang Y., Li M., Hu Q., Du Z., Zhou Y. et al. Which is false: Oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Cancer Sci.* 2013. Vol. 104. No. 10. P. 1330–1338. doi: 10.1111/cas.12224.
15. Ku G. Y., Haaland B. A., de Lima Lopes G. Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 70. P. 231–238. doi: 10.1007/s00280-012-1898-7.
16. Venook A. P., Niedzwiecki D., Lenz H. J., Innocenti F. et al. Cancer and Leukemia Group B (Alliance), SWOG, and ECOG. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr LBA3).
17. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Химиотерапия больных метастатическим раком толстой кишки // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 26–34. doi: <http://dx.doi.org/10.17650/2220-3478-2012-0-2-26-34>. [Fedyanin M. Y., Tryakin A. A., Tyulandin S. A. Chemotherapy of metastatic colon cancer. *Oncological Coloproctology*. 2012. Vol. (2). P. 26–34. doi: 10.17650/2220-3478-2012-0-2-26-34 (In Russ.)].
18. Carrasco J., Gizzi M., Pairet G., Lannoy V. et al. Pathological responses after angiogenesis or EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer depend on the chemotherapy backbone. *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 113 (9). P. 1298–1304. doi: 10.1038/bjc.2015.321.
19. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (28). P. 3499–3506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
20. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A. L., Obermannova R. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (5). P. 499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
21. Folprecht G., Pericay C., Saunders M. P., Thomas A. et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol.* 2016 Apr 18. pii: mdw176. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/annonc/mdw176.
22. Enzinger P. C., McCleary N. J., Zheng H., Enzinger P. C. et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naïve metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 4).
23. Chiron M. V. P., Lejeune P., Demers B., Leopold D., Bissery M. C. Synergistic activity of aflibercept (VEGF Trap) in combination with 5-fluorouracil and irinotecan in preclinical tumor models. *Proceeding from AACR-NCI-EORTC: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. 2007. Abstract A13. San Francisco, Calif, USA.

24. Yoon H. H., Bendell J. C., Braiteh F. S., Firdaus I. et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 4004).
25. ESMO draft mCRC treatment algorithm presented at WCGIC 2015.
26. Khattak M. A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin. Colorectal Cancer.* 2015. Vol. 14 (2). P. 81–90. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
27. Rivera F., Karthaus M., Hecht J. R., Fasola G. et al. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): tumor response outcomes beyond RECIST. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (suppl 3; abstr 660).
28. Heinemann V., Stintzing S., Modest D. P. et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51 (14). P. 1927–1236. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.116
29. Venook A. P., Niedzwiecki D., Innocenti F., Fruth B. et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl; abstr 3504).
30. Lee M. S., Advani S. M., Morris J., Jiang Z. Q. et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (α EGFR) therapy. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl; abstr 3506).
31. Grothey A., Sugrue M. M., Purdie D. M. et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (33). P. 5326–5334. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3212.
32. Bendell J. C., Bekaii-Saab T. S., Cohn A. L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist.* 2012. Vol. 17 (12). P. 1486–1495. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0190.
33. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P. et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14 (1). P. 29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
34. Masi G., Loupakis F., Salvatore L., Cremolini C. et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III “BEBYP” trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (suppl; abstr 3615).
35. Kopetz S., Hoff P. M., Morris J. S., Wolff R. A. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (3). P. 453–459. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8252.
36. Loupakis F., Cremolini C., Fioravanti A. et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 104 (8). P. 1262–1269. doi: 10.1038/bjc.2011.85.
37. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 845–852. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70175-3.
38. Chau I., Joulain F., Iqbal S. U., Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer.* 2014. Vol. 14. P. 605. doi:10.1186/1471-2407-14-605.
39. Vioria-Petit A., Crombet T., Jothy S., Hicklin D. et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2001. Vol. 61 (13). P. 5090–5101.
40. Norguet E., Dahan L., Gaudart J., Gasmi M., Ouafik L., Seitz J. F. Cetuximab after bevacizumab in metastatic colorectal cancer: is it the best sequence? *Dig. Liver Dis.* 2011. Vol. 43 (11). P. 917–919. doi: 10.1016/j.dld.2011.06.002.
41. Cascinu S., Zaniboni A., Lonardi., Hicklin D. et al. Efficacy of cetuximab immediately after bevacizumab: A phase III multicenter trial comparing two different sequences of cetuximab and FOLFOX in K-Ras WT metastatic colorectal cancer patients refractory FOLFIRI/bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 632).

42. Hiet S., Christophe B., Bertaut A., Bouche O. et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18-UNICANCER GI). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl; abstr 3514).
43. Hecht J. R., Cohn A., Dakhil S., Saleh M. et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2015. Vol. 14 (2). P. 72–80. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.009.
44. Peeters M., Price T. J., Cervantes A., Sobrero A. F. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (1). P. 107–116. doi: 10.1093/annonc/mdt523.
45. Peeters M., Kim T. W., Li J., Cascinu S., Ruff P. et al. Efficacy of panitumumab (pmab) vs. cetuximab (cmab) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with prior bevacizumab (bev): Results from ASPECCT. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 519).
46. Ciardiello F., Bianco R., Caputo R., Caputo R. et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to antiepidermal growth factor receptor therapy. *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10 (2). P. 784–93. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-1100-03.
47. Bianco R., Rosa R., Damiano V., Daniele G. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (16). P. 5069–5080. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4905.
48. Lam K. O., Lee V. H., Liu R. K., Leung T. W., Kwong D. L. Bevacizumab-containing regimens after cetuximab failure in Kras wild-type metastatic colorectal carcinoma. *Oncol. Lett.* 2013. Vol. 5 (2). P. 637–640. doi: 10.3892/ol.2012.1045.
49. Modest D. P., Stintzing S., von Weikersthal L. F., Decker T. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK0306 (FIRE 3) trial. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3558).
50. Rivera F., Schwartzberg L. S., Karthaus M. et al. Extended RAS analysis and subsequent anti-EGFR and anti-VEGF treatment (tx) in PEAK: A first-line phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3629).
51. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M. et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 795–801. doi: 10.1038/nm.3870.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-60-63

Опыт применения анти-PD-1-терапии при MMR-дефицитном раке эндометрия

К. Г. Чам¹, Г. А. Раскин^{1,2,3}, Т. Т. Андабеков⁴, М. К. Родина¹, И. О. Руткин¹, Д. М. Кондрачук¹, В. Л. Винокуров¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Многопрофильная клиника «АВ Медикал Групп», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: med83@mail.ru

Резюме. В настоящее время все больше исследований показывают эффективность анти-PD-1-терапии при опухолях с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). По разным источникам, дефицит MMR в опухолях при раке эндометрия определяется в 20–30% случаев. В данной работе представлен опыт успешного применения иммунотерапии (анти-PD-1) у пациентки с метастатической формой эндометриоидной аденокарциномы тела матки с дефицитом MMR.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома, MMR, иммунотерапия, анти-PD-1

Введение

Рак тела матки является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей в мире, занимая шестое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения (4,8%) и первое место – среди всех онкогинекологических опухолей [1]. В 2012 г. было диагностировано 320 тыс. новых случаев этого заболевания, из них 53% приходилось на развитые страны (по данным Globocan 2012, IARC). Его наиболее распространенным гистологическим подтипом является эндометриоидная аденокарцинома, которая относится к I типу рака эндометрия и составляет 70–80% всех случаев рака эндометрия [1, 2]. Ко II типу относятся серозная, светлоклеточная аденокарцинома и карциносаркомы.

Специфические молекулярные генетические изменения были идентифицированы в нескольких исследованиях этих двух разных типов карциномы эндометрия [3–5]. Одним из таких генетических изменений является микросателлитная нестабильность (MSI), которая указывает на дефекты в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и встречается в 20–30% случаев, связанных с эндометриоидным типом рака эндометрия. Дефицит MMR может выступать как предиктивный биомаркер для использования иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек [6–8].

Клиническое наблюдение

Пациентка Л. 53 лет, впервые была госпитализирована в отделение радиохирургической гинекологии в декабре 2016 г. с диагнозом: рак тела матки IIIc1 стадии (T2CN1MxG3). После обследования выполнен первый

(хирургический) этап лечения в объеме расширенной пангистерэктомии с резекцией большого сальника. По результату гистологического исследования подтвержден низкодифференцированный эндометриоидный рак эндометрия с инвазией в верхнюю треть цервикального канала и метастазами в лимфатические узлы.

После хирургического этапа оперативного лечения больной проведен курс сочетанно-лучевой терапии до СОД=30 Гр на область регионарных лимфоузлов и СОД=70 Гр на слизистую влагалища.

Затем пациентке проведено три курса химиотерапии по схеме паклитаксел 250 мг и карбоплатин 650 мг с интервалом в 21 день (апрель, май, июнь 2017 г.), которые прошли без осложнений. Отмечалось снижение Ca-125 с 20,4 до 12,3; РЭА=1,86, а также уменьшение в объеме лимфокисты в левом параметрии.

Через четыре месяца после последней химиотерапии у пациентки возник рецидив в области культи влагалища, других метастатических очагов выявлено не было. Проведен курс брахитерапии двумя оводами на глубине 0,5 см в дозе 5 Гр; СОД=30 Гр. При цитологическом исследовании после пятого сеанса брахитерапии опухолевых элементов не выявлено. Химиотерапия не проводилась.

Через пять месяцев у пациентки возникло прогрессирование заболевания – внеорганный метастаз. По данным ПЭТ/КТ выявлено забрюшинно в проекции подпеченочного пространства образование, патологически накапливающее РФП, размерами до 6 см в диаметре, SVV=16,4. Пациентке проведено комбинированное лечение: видеолaparоскопия, ревизия брюшной полости, удаление внеорганный опухоли с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки, большого сальника и два курса СХТ-препаратами (дуксиробуцин 60 мг и оксалиплатин 150 мг).

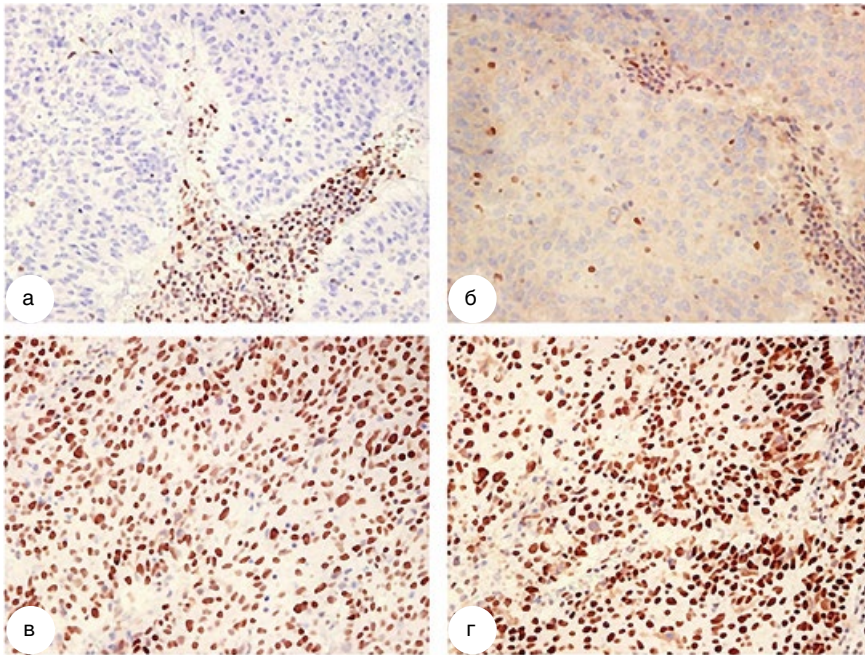


Рисунок 1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) при эндометриоидной аденокарциноме, $\times 200$

При контрольной компьютерной томографии обнаружено прогрессирование заболевания: выявлено образование в брюшной полости размером 25 мм в максимальном измерении.

После получения результата гистологического заключения внеорганный метастаз обнаружена эндометриоидная аденокарцинома, пациентке проведено иммуногистохимическое исследование на предмет состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1). В результате исследования выявлен дефицит MMR в виде потери экспрессии опухолевыми клетками MLH1 и PMS2 (рис. 1а, б).

Выявлено выпадение экспрессии PMS2 (рис. 1а) и MLH1 (рис. 1б), сохранная реакция на MSH2, MSH6 (рис. 1в, г).

После шести курсов анти-PD-1-терапии (пембролизумаб) по стандартной схеме при контрольной компью-

терной томографии размер опухоли уменьшился с 25,2 мм (рис. 2а) до 14,0 мм (рис. 2в), появление новых очагов не отмечено.

Обсуждение

Первоначально молекулярный фенотип MSI был обнаружен в наследственном неполипозном раке толстой кишки (HNPCC), также известном как синдром Линча [9–12]. Наиболее распространенным видом рака, связанным с синдромом Линча, является наследственная колоректальная карцинома, которая составляет 1–3% от всех колоректальных раков, а второй наиболее распространенный тип – наследственный рак эндометрия, на долю которого приходится 2% всех карцином эндометрия [13, 14].

В настоящее время MMR-тестирование используется при выявлении опухолей, связанных с синдромом Линча, поскольку более 90% таких опухолей имеют высокий уровень микросателлитной нестабильности. MSI хорошо зарекомендовала себя как эффективный генетический маркер для выявления синдрома Линча [15].

Многочисленные исследования показывают, что MMR-дефицитные опухоли отличаются высокой чувствительностью к иммунотерапии вне зависимости от гистологического типа и локализации опухоли [16, 17]. Данное показание уже зарегистрировано FDA для иммунотерапии любой MMR-дефицитной опухоли и NCCN во второй линии лечения колоректального рака. Однако в России данное показание к иммунотерапии в настоящее время не зарегистрировано. Пациенты, имеющие опухоли и потенциально чувствительные к иммунотерапии, лишены возможности получать эффективное лечение.

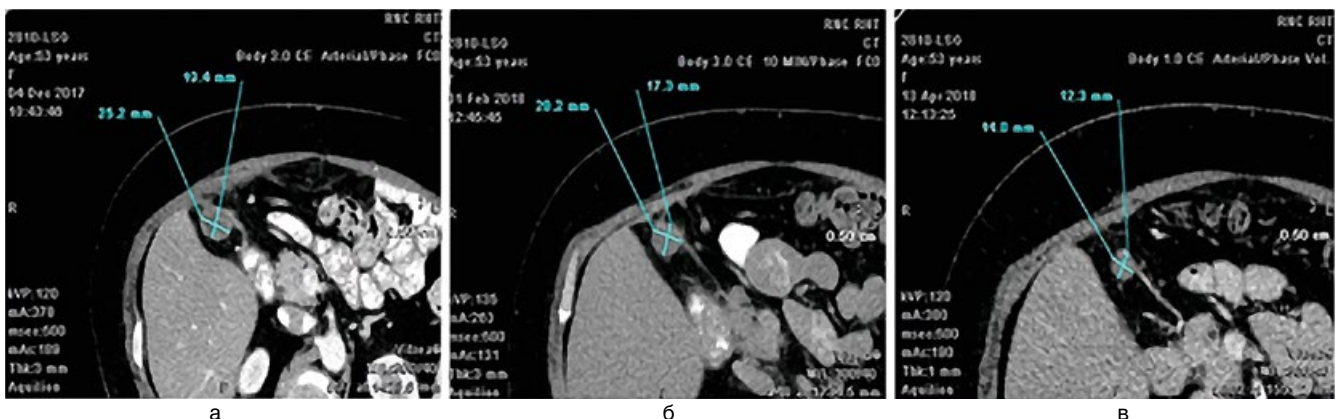


Рисунок 2. Компьютерная томография до анти-PD-1-терапии (а); после трех курсов иммунотерапии (б); после шестого курса иммунотерапии (в)

Заключение

Таким образом, описанный клинический случай подтверждает необходимость исследования системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидном

раке эндометрия, что позволяет обосновать индивидуализацию и выбор эффективного лечения в случаях прогрессирования опухолевого процесса после стандартных методов лечения. Наличие нарушений MMR может выступать предиктивным фактором для проведения иммунотерапии.

Информация об авторах

Карине Г. Чам, врач-онколог, аспирант ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: med83@mail.ru

Григорий А. Раскин, д. м. н., руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ; с. н. с. Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии; профессор кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, e-mail: rasking@gmail.com

Тимур Т. Андабеков, врач-онколог Многопрофильной клиники «АВ Медикал Групп», e-mail: andabekovtt@mail.ru

Мария К. Родина, научный сотрудник научной группы молекулярно-генетического прогнозирования и индивидуализации лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ

Игорь О. Руткин, врач-хирург отделения малоинвазивной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ

Дмитрий М. Кондрачук, врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ

Владимир Л. Винокуров, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения радиохирургической гинекологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ; член Европейского общества гинекологов-онкологов; член Нью-Йоркской академии наук

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-60-63

For citation: Cham K. G., Raskin G. A., Andabekov T. T., Rodina M. K., Rutkin I. O. et al. Experience of application of anti PD-1 therapy in MMR-deficiency endometrial cancer. Malignant Tumours 2018; 2:60–63 (In Russ.)

Experience of application of anti PD-1 therapy in MMR-deficiency endometrial cancer

K. G. Cham¹, G. A. Raskin^{1,2,3}, T. T. Andabekov⁴, M. K. Rodina¹, I. O. Rutkin¹, D. M. Kondrachuk¹, V. L. Vinokurov¹

¹ Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴ AV Medical Group, St. Petersburg, Russia

For correspondence: med83@mail.ru

Abstract. Currently, more and more studies show the effectiveness of anti-PD-1 therapy in tumors with a deficiency of the unpaired DNA nucleotide repair system (MMR). According to various sources in endometrial cancer, the MMR deficit is determined in 20–30% of cases. This paper presents the experience of successful immunotherapy (anti PD-1) in a patient with metastatic endometrioid adenocarcinoma of the uterus with a deficiency of MMR.

Keywords: endometrioid adenocarcinoma, MMR, immunotherapy, anti PD-1

Information about the authors

Karine G. Cham, MD, Oncologist, PhD student, Postgraduate, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, e-mail: med83@mail.ru

Grigory A. Raskin, MD, DSc Med, Head of the Immunohistochemistry Laboratory, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; Senior Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; Professor of the Department of Oncology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, e-mail: rasking@gmail.com

Timur T. Andabekov, MD, Oncologist, AV Medical Group, e-mail: andabekovtt@mail.ru

Mariya K. Rodina, Researcher, Scientific Group of Molecular Genetic Prognosis and Individualization of Treatment, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov

Igor O. Rutkin, MD, Oncologist, Department of Minimally Invasive Surgery, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov

Dmitry M. Kondrachuk, MD, Radiologist, Department of Computed Tomography, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov

Vladimir L. Vinokurov, MD, DSc Med, Professor, Honoured Worker of Science, Head of the Department of Radiosurgical Gynecology, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; Member of the European Society of Gynecologists and Oncologists; Member of the New York Academy of Sciences

Литература • References

1. Weiderpass E., Labreche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf. Health Work.* 2012. Vol. 3. P. 166–180.
2. Bray F., Loos A. H., Oostindier M., Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 117. P. 123–131.
3. Liu F. S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 46. P. 26–32.
4. Tinelli A., Mezzolla V., Leo G., Pisano M., Storelli F., Alemanno G. et al. Microsatellite instability (MSI) as genomic markers in endometrial cancer: toward scientific evidences. *Mini Rev. Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 1356–1365.
5. Weigelt B., Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2012. Vol. 24. P. 554–563.
6. Haruko K., Kouji B. et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncol. Lett.* 2017. Vol. 14 (3). P. 3297–3301. Published online on: July 20, 2017.
7. Karamurzin Y., Rutgers J. K. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009. Vol. 28. P. 239–255.
8. Murali R., Soslow R. A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. e268–e278.
9. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 1–2. С. 76–80. [Aksel' E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh polovykh organov (Statistics of malignant new growths of female genitals). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* (Tumors of female reproductive system). 2012. No. 1-2. P. 76–80 (In Russ.)].
10. Meyer L. A., Broaddus R. R., Lu K. H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009. Vol. 16. P. 14–22.
11. Zaanen A., Meunier K., Sangar F., Flejou J. F., Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. 2011. Vol. 34. P. 155–176.
12. Karamurzin Y., Zeng Z., Stadler Z. K., Zhang L., Ouansafi I., Al-Ahmadie H. A. et al. Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature. *Hum. Pathol.* 2012. Vol. 43. P. 1677–1687.
13. Leenen C. H., van Lier M. G., van Doorn H. C., van Leerdam M. E., Kooi S. G., de Waard J. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer 70 years. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125. P. 414–420.
14. Van Lier M. G., Wagner A., van Leerdam M. E., Biermann K., Kuipers E. J., Steyerberg E. W. et al. A review on the molecular diagnostics of Lynch syndrome: a central role for the pathology laboratory. *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol. 14. P. 181–197.
15. Schneider R., Schneider C., Kloor M., Furst A., Moslein G. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights. *Langenbecks Arch. Surg.* 2012. Vol. 397. P. 513–525.
16. Bartley A. N., Luthra R., Saraiya D. S., Urbauer D. L., Broaddus R. R. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. *Cancer Prev. Res. (Philadelphia)*. 2012. Vol. 5. P. 320–327.
17. Le D. T., Uram J. N., Wang H., Bartlett B. R. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch- repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372 (26). P. 2509–2520.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75

Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка

О. А. Королева¹, Л. М. Когония¹, М. М. Бяхова¹, А. Г. Титов^{1,2,3}¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия² Высоковская городская больница, филиал ГАУЗ МО «Клинская городская больница», Московская область, Высоковск, Россия³ ГАУЗ МО «Клинская городская больница», Московская область, Клин, Россия

Резюме: Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее частых злокачественных заболеваний, возникающих у пожилых людей. Системная химиотерапия показала улучшение качества жизни и выживаемости по сравнению с паллиативной терапией у пациентов с поздними стадиями РЖ. Также было показано, что пожилые пациенты с РЖ способны переносить и получать эффективную системную химиотерапию, как и более молодые пациенты с той же стадией рака. Возрастной ценз не должен быть единственным критерием для исключения эффективной химиотерапии. Тем не менее правильный отбор пациентов чрезвычайно важен для обеспечения эффективного и безопасного лечения.

В статье проанализированы оптимальные режимы химиотерапии с учетом показателей общего состояния и гериатрического функционального статуса пациентов пожилого возраста с РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, комплексная гериатрическая оценка, адъювантная терапия, паллиативная терапия

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает ведущее место среди злокачественных заболеваний: ежегодно в мире выявляется более 1 млн новых случаев [1–3]. В структуре смертности от злокачественных заболеваний РЖ занимает второе место. Частота РЖ постепенно увеличивается с возрастом [2–4]. Было показано, что в Российской Федерации уровень смертности от рака желудка у мужчин в возрасте от 35 до 64 лет значительно выше, чем у женщин того же возраста (рис. 1). Однако за последний период времени (2014–2016) отмечено снижение смертности у мужчин до 25% и у женщин до 8,5% [5].

Большинство пожилых пациентов с РЖ имеют неоперабельные или метастатические опухоли. Системная химиотерапия улучшает качество жизни (КЖ) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с паллиативной терапией у пациентов с диссеминированным РЖ [6–8]. Однако пациенты пожилого возраста, как правило, получают лечение, которое включает менее агрессивную хирургию и менее интенсивную химиотерапию. Несмотря на то что возраст не был идентифицирован как прогностический фактор при наличии диссеминированного РЖ [9, 10], многие онкологи с осторожностью рекомендуют пожилым пациентам стандартную схему системной химиотерапии, так как сопутствующие заболевания и возрастные изменения в обменных процессах могут привести к более высокой токсичности у этой когорты больных. Отсутствие четких рекомендаций является одной из важных проблем, связанных с лечением пожилых пациентов с РЖ.

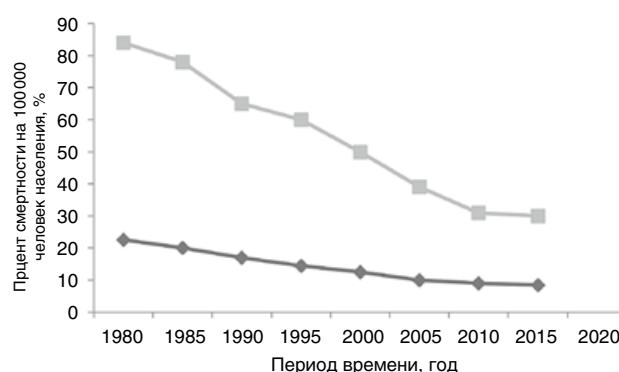


Рисунок 1. Динамика смертности населения от рака желудка в Российской Федерации за период 1980–2015 гг. (◆ женщины в возрасте 35–64 лет; ■ мужчины в возрасте 35–64 лет)

Согласно материалам программы SEER (Выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011), более 60% впервые выявленных случаев РЖ в мире зарегистрировано у пациентов в возрасте старше 65 лет и около 1/3 – у пациентов старше 75 лет. Несмотря на то что показатели заболеваемости РЖ снизились в течение последнего десятилетия, ожидается, что число пожилых пациентов с РЖ будет значительно увеличиваться по причине стремительного роста популяции пожилых людей во всем мире. Таким образом, пожилой возраст является важным фактором, который диктует свои особенности ведения пациентов этой категории.

Самой важной задачей при лечении пожилых пациентов с РЖ является определение, превосходит ли ожидаемый успех лечения возможные риски, и затем выбор

самых оптимальных препаратов и режима ХТ. С учетом сопутствующих заболеваний, показателя общего состояния и гериатрического статуса должны быть разработаны способы подбора оптимальной терапии для пожилых пациентов с РЖ.

Анализ накопленных данных свидетельствуют о том, что пожилые пациенты с РЖ способны благоприятно переносить системную химиотерапию и в результате получать положительный эффект почти в той же степени, как и молодые пациенты [11, 12]. Таким образом, биологический возраст сам по себе не является фактором, препятствующим применению эффективных методов лечения рака, что, в свою очередь, повышает показатели выживаемости без признаков заболевания, качество жизни (КЖ) или общее физическое состояние (ОФС) больных.

В настоящей статье представлены обсуждения результатов выбора оптимальной стратегии химиотерапии для пациентов пожилого возраста с РЖ. Эти результаты были получены учеными при проведении клинических исследований.

Влияние комплексной гериатрической оценки (КГО) на эффективность лечения онкологических заболеваний

Определение «гериатрического пациента» варьирует в зависимости от социальной и экономической ситуации, однако в большинстве развитых и развивающихся стран 65 и 70 лет обычно рассматриваются как пороговые значения. Прогрессивное ухудшение физиологического состояния и увеличение числа хронических заболеваний связано со старением человека. Кроме этого, показано, что с увеличением возраста происходят изменения в обменных процессах организма, в особенности при терапии рака — изменения показателей фармакокинетики и фармакодинамики, а также возникает повышенная восприимчивость к осложнениям после терапии [13]. По этой причине правильная гериатрическая оценка пациента является чрезвычайно важным моментом для обеспечения эффективного и безопасного лечения РЖ. Структурированный комплексный гериатрический анализ (КГА) может обнаружить даже незначительные изменения, а также позволяет разработать оптимальный план лечения [14–16]. На основании результата КГА врачи могут оценить пользу эффективности и риск токсичности лечения рака для каждого пациента, используя индивидуальный подход. Комплексная гериатрическая оценка (КГО) является полезным методом для оценки ожидаемой продолжительности жизни, риска заболевания и смертности у пациентов пожилого возраста [17–19]. Данный метод охватывает соматическую и когнитивную оценки, функциональный статус, поведенче-

ский анализ, эмоциональную оценку, социальную поддержку, влияние окружающей среды и ее безопасность, качество жизни, социоэкономические факторы, питание пациентов.

Несмотря на то что КГА рекомендуется для пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет, данный анализ может занять много времени и подходит не для всех пациентов. А. Харриа (A. Hurria) с коллегами [20] разработали программу КГА для пожилых пациентов с РЖ, которая называется The Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA). Она характеризует пожилых пациентов, используя семь параметров, включающих функциональный статус, коморбидность, полипрагмазию, когнитивную оценку, психологическое состояние, социальную поддержку, а также питание. CSGA может самостоятельно использоваться большинством пациентов пожилого возраста (табл. 1). Недавние результаты клинических испытаний показали возможности CSGA-прогнозирования лечения, связанного с токсичностью у пожилых людей с РЖ [21, 22].

Наряду с КГА существует способ, который представляет собой двухэтапный подход КГО с использованием программы Senior Adult Oncology Program 2 (SAOP2), разработанной Extermann et al. [16]. Данная программа способна выявлять у пациентов пожилого возраста множество проблем, позволяя тем самым получать прогностическую информацию для дальнейшего ее использования при подборе оптимального способа лечения, в особенности онкологических заболеваний.

Сравнительный анализ дооперационной и послеоперационной химиотерапии

Использование дооперационной химиотерапии может иметь несколько потенциальных преимуществ перед послеоперационной, включая раннюю эрадикацию микрометастазов рака, снижение риска возможности радикального оперативного вмешательства, уменьшение высоких доз химиотерапии до начала хирургического вмешательства.

Послеоперационная химиотерапия возникла в качестве альтернативного способа лечения и ухода за больными с операбельным РЖ после испытания MAGIC в 2006 г. [23]. Пятилетние исследования по выживаемости пациентов, получавших послеоперационную химиотерапию с применением эпирубина, цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ), продемонстрировали значительно более высокие показатели по сравнению с показателями выживаемости у пациентов, которым проводили только операцию (36 % против 23%; $p=0,009$; фактор опасности (HR) = 0,75; доверительный интервал для доверительной вероятности 0,95 (0,95 ДИ) 0,44–0,72). При анализе подгрупп пациентов не было никаких четких доказательств гетерогенности эффекта лечения в зависимости от места локализации

Таблица 1. Специфическая для рака гериатрическая оценка пациентов и использование ее в прогнозировании для выбора оптимальной терапии

Параметры КГО	Рекомендуемые к оценке показатели КГО	Оценка показателей	Значение в терапии
Когнитивная оценка	Ориентация, память, концентрация внимания	Работник здравоохранения	Основные данные, необходимые для прогнозирования лечения
Коморбидность	Показатели физического здоровья	Работник здравоохранения	Изучение сопутствующих заболеваний, связанных с повышением побочных эффектов
Функциональный статус	1. Повседневная деятельность (личная гигиена, прием пищи, одевание и т.д.); Инструментальные действия по самообслуживанию (вождение, приготовление пищи, покупки, пользование телефоном и т.д.);	Самостоятельно или с помощью врача-аналитика либо любого другого работника здравоохранения (самоотчет или документированный медицинский отчет)	Изучение повседневной деятельности и самообслуживания для оценки потребности в помощи в домашних условиях;
	2. Оценка интенсивности труда по шкале Карновского;		Тест Карновского — оценка способности к выживанию, является Глобальным индикатором функционального статуса пациента;
	Тест для изучения мобильности человека (статический и динамический баланс — Timed Up and Go);		Timed Up and Go — показатель скорости ходьбы;
Питание	3. Количество падений за предыдущие шесть месяцев	Самостоятельно или с помощью сотрудника здравоохранения	Количество падений, свидетельствующих о повышенном риске получения травм, связанных с подвижностью, походкой и балансом
	Процент непреднамеренной потери веса за предыдущие шесть месяцев; Индекс массы тела		Потеря веса влияет на более низкую реакцию на химиотерапию и более низкие показатели эффективности
Психологический статус	Шкала тревоги и депрессии в больнице	Самостоятельно	Связь депрессии с возможностью снижения способности самообслуживания и потери независимости
Социальное обеспечение и социальное функционирование	Социальная активность (качество жизни, социоэкономические факторы); Общественные связи (Seeman и Berkman)	Самостоятельно или с помощью сотрудника здравоохранения	Принципиальны в случае потери независимости и для выявления потребности в ресурсах после лечения. Оценка семейных и социальных ресурсов

первичной опухоли, пола, показателей общего состояния или возраста группы (согласно ВОЗ).

Французская компания FNCLCC/FFCD провела сравнительные исследования эффективности дооперационной и послеоперационной химиотерапии у пациентов с операбельной аденокарциномой нижней части пищевода, гастроэзофагеального перехода, желудка [24]. Химиотерапия состояла из 2–3 предоперационных курсов и 3–4 послеоперационных курсов с применением цисплатина и 5-ФУ. По сравнению с группой, которой проводили только хирургическую операцию, группа, получавшая послеоперационную химиотерапию, показала лучший терапевтический эффект (пятилетний показатель выживаемости составил 38 % против 24%; $p=0,02$; HR=0,69; 0,95 ДИ 0,50–0,95) и больший процент выживаемости без признаков заболевания (34 % против 19%; $p=0,003$; HR=0,65; 0,95 ДИ 0,48–0,89) независимо от возраста. С помощью многопараметрического анализа данных этого исследования в результате был получен благоприятный прогностический фактор выживаемости в группе, получавшей послеоперационную химиотерапию ($p=0,01$).

В другой работе с использованием современного мета-анализа были изучены трехлетние результаты испытания послеоперационной неoadъювантной химиотерапии, которая несколько улучшала показатели выживаемости (отношение шансов (OR) = 1,32; 0,95 ДИ 1,07–1,64; $p=0,01$) у пациентов с операбельным раком желудка (ОРЖ) [25]. При анализе подгрупп не было обнаружено существенных различий в общей выживаемости (ОВ). В то же время значительно повысилась выживаемость наблюдаемых пациентов без прогрессирования заболевания в течение трехлетнего периода (OR=1,85; 0,95 ДИ 1,39–2,46; $p<0,0001$). В результате лекарственного (индуцированного) патоморфоза было показано уменьшение распространенности опухоли в группе с неoadъювантной терапией (OR=1,71; 0,95 ДИ 1,26–2,33; $p=0,0006$) и описаны случаи полной резекции опухоли (OR=1,38; 0,95 ДИ 1,08–1,78; $p=0,01$). В этом же исследовании было отмечено, что неoadъювантная химиотерапия незначительно увеличивала риск дооперационных осложнений (OR=1,20; 0,95 ДИ 0,90–1,58; $p=0,21$) и послеоперационных показателей смертности (OR=1,14; 0,95 ДИ 0,64–2,05; $p=0,65$).

Таким образом, согласно результатам исследований, послеоперационная химиотерапия может значительно увеличить показатели выживаемости и улучшить общее состояние у пациентов с РЖ. При отсутствии предполагаемых рандомизированных исследований, касающихся дооперационной химиотерапии, ХТ для пациентов пожилого возраста от 70 лет и старше должна рассматриваться на индивидуальной основе.

Оценка адъювантной (послеоперационной) химиотерапии

Адъювантная (послеоперационная) ХТ у пожилых пациентов применяется в случаях, когда риск развития метастазов по результатам исследования удаленной опухоли достаточно высок. Обоснованность применения адъювантной химиотерапии доказана результатами ранее проведенных клинических исследований.

Так, у пациентов с РЖ после полной гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией не удалось показать значительного увеличения выживаемости после проведения адъювантной химиотерапии [26, 27]. В последнее время, однако, два крупных азиатских рандомизированных клинических исследования III фазы (ACTS-GC и CLASSIC) показали высокую выживаемость преимущественно при адъювантной химиотерапии после радикальной гастрэктомии (табл. 2). Испытания ACTS-GC в Японии проводили на 1059 пациентах с III и II степенью РЖ, которые подверглись гастрэктомии с D2-диссекцией лимфатического узла (л. у.) [28]. Пациенты были рандомизированы на две группы: с адъювантной терапией S-1 в течение одного года и без терапии после операции. Адъювант S-1 значительно повышал степень выживаемости в течение трех лет с благоприятными результатами токсикологического исследования (80,1 % против 70,1 %; HR=0,68). Исследование CLASSIC, которое проводилось в Южной Корее, на Тайване и в Китае, показало эффективность адъювантной химиотерапии с капецитабином и оксалиплатином для пациентов со II–IIIВ степенью РЖ, которые получили лечебную гастрэктомию

с D2-диссекцией лимфотических узлов [29]. В этом исследовании 1035 пациентов были рандомизированы на две группы: с адъювантной химиотерапией в течение шести месяцев или без нее. Адъювантная терапия с капецитабином и оксалиплатином повышала степень выживаемости в течение трех лет (74 % против 59%; $p<0,001$) по сравнению с только хирургическим лечением для всех стадий РЖ (II, IIIA и IIIB).

Результаты этих двух пятилетних исследований были недавно опубликованы [30, 31]. В испытании ACTS-GC при использовании адъювантной химиотерапии S-1 не было показано значительного улучшения выживаемости и общего состояния у пожилых пациентов в возрасте 70 лет и старше [30]. Тем не менее анализ исследования CLASSIC показал, что адъювантная химиотерапия улучшала выживаемость до пяти лет, но не общее состояние у пациентов старше 65 лет [31]. Метаанализ этих данных подтвердил, что в подгруппе, получавшей адъювантную химиотерапию, значительно повышался фактор выживаемости (HR=0,61; 0,95 ДИ 0,44–0,84), но не общее состояние (HR=0,75; 0,95 ДИ 0,55–1,01) у пациентов пожилого возраста. Таким образом, адъювантную химиотерапию можно назначать для пожилых пациентов с нормальным функционированием органов и общим состоянием, перенесшим хирургическое лечение с D2-лимфодиссекцией.

Перспективы применения паллиативной химиотерапии

Паллиативная химиотерапия (ПХТ) проводится при местно- или отдаленно распространенных неоперабельных опухолевых процессах инкурабельным пациентам с заведомо нерадикальной целью. Пациентам с диссеминированным РЖ проводится ХТ, которая улучшает жизнь путем сдерживания прогрессирования заболевания.

Пациентам с рецидивирующим или метастатическим РЖ ПХТ может обеспечить временное улучшение качества жизни и общего состояния по сравнению с применением только паллиативной помощи [32]. Несмотря на то что стандартный режим ПХТ еще не установлен, применяются химиотерапевтические схемы, включающие известные препараты (5-фторурацил (5-ФУ), этопозид, митомицин-С, антрациклины и соединения платины) [33–36], а также более новые (капецитабин, S-1, иринотекан, паклитаксел, оксалиплатин и доцетаксел) [36–57], которые показали довольно высокую эффективность при распространенном РЖ. В последнее время использование в определенных подгруппах пациентов

Таблица 2. Сравнительное исследование по адъювантной химиотерапии у пациентов с РЖ после гастрэктомии с D2-диссекцией лимфатических узлов

Исследование	Число пациентов	Протокол	Степень выживаемости
ACTS-GC	1059	АТ* с S-1 (в течение одного года п.о.**); Без АТ п.о.	80,1 % против 70,1 % (разница недостоверна)
CLASSIC	1035	АТ + капецитабин/ оксалиплатин (в течение 6 мес. п.о.); Без АТ п.о.	74 % против 54 % $p<0,001$ (в течение трех лет)

* – адъювантная терапия
** – после операции

с генетическими изменениями таргетных агентов, таких как трастузумаб [58] и рамуцирумаб [59, 60], показало обнадеживающие результаты в сочетании с цитотоксическими схемами.

При изучении цитотоксической химиотерапии (ЦХТ) не проводились рандомизированные исследования III фазы, в которых оценивалась бы эффективность и цитотоксические осложнения у пожилых пациентов с поздними стадиями РЖ. Поэтому потенциальная польза данной химиотерапии косвенно оценивалась с помощью двух сводных анализов [11, 12]. М. Трампер (M. Trumper) с коллегами [11] выполнили сводный анализ с использованием трех клинических испытаний, проведенных в Англии, чтобы определить, есть ли польза от паллиативной химиотерапии у пациентов с РЖ старше 70 лет по сравнению с более молодой группой пациентов [11]. Из 1080 пациентов, включенных в исследование, 257 (23,8%) были старше 70 лет. Среди них 78 имели возраст от 75 до 79 лет и 19 – 80 лет и больше. При анализе данных не было выявлено существенных различий между двумя возрастными группами в общей эффективности терапии, общем состоянии больных, а также тяжелых токсических осложнений, что позволяет сделать предположение о положительном эффекте ПХТ у пожилых пациентов без повышения уровня токсичности. При мультивариантном анализе было показано, что возраст (70 лет и старше по сравнению с менее 70 лет) не являлся прогностическим фактором для выживания.

А. Джатой (A. Jatoi) с коллегами [12] выполнили сводный анализ восьми последовательных клинических испытаний, проведенных Северной центральной группой по лечению рака (North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)), изучив различия в побочных эффектах и результатах ПХТ у пожилых больных (≥ 65 лет) по сравнению с более молодыми (< 65 лет) пациентами с метастатическим раком пищевода, EGI аденокарциномы и РЖ. Из 367 пациентов 154 (41,9%) были старше 65 лет. Несмотря на серьезные побочные явления, чаще наблюдающиеся у пациентов пожилого возраста (73% против 66%; $p=0,02$), результаты показателей выживаемости были сопоставимы в обеих группах. Это позволяет предположить, что пожилые пациенты также могут извлечь пользу от применения ПХТ. В то же время результаты данного исследования показали, что ПХТ должна быть проведена с большей осторожностью и под тщательным контролем из-за возможной высокой токсичности.

Современные терапевтические исследования

С 2005 г. комбинированные химиотерапевтические исследования при распространенном РЖ были сосредоточены на интеграции таких химиотерапевтических средств, как доцетаксел, иринотекан, оксалиплатин, капецитабин и S-1, показавших свою эффективность на III фазе клинических испытаний.

Одним из наиболее значимых опубликованных исследований РЖ стало рандомизированное многонациональное исследование III фазы, проведенное исследовательской группой V-325 [61]. Сравнивались схемы: 1) доцетаксел (75 мг/м^2 , 1 день) + цисплатин (75 мг/м^2 , 1 день) + фторурацил (750 мг/м^2 в день, 1–5 дни) каждые 3 нед. (DCF) и 2) цисплатин (100 мг/м^2 , 1 день) + фторурацил (1000 мг/м^2 , 1–5 дни) каждые 4 нед. (CF). В среднем наблюдение проходило в течение 13,6 мес., за это время у 77% пациентов из 445 было показано улучшение.

Кроме того, клинический анализ эффективности ХТ, проведенный исследовательской группой V-325, показал, что выживаемость пациентов с наличием ХБС или без него была сопоставима между двумя группами. Выявилась статистически незначимая тенденция, показавшая эффективность DCF-терапии, когда состояние пациентов анализировали с точки зрения потери веса и ухудшения аппетита; однако по шкале Карновского (KPS) DCF-терапия значительно увеличивала время выживаемости ($6,1/4,8$ мес.; $p=0,09$). В другом анализе оценивались глобальные показатели качества жизни, демонстрирующие, что DCF ХТ привела к более длительному снижению качества жизни: на 5% по сравнению с CF ХТ ($6,5/4,2$ мес.) [62, 63].

При раке желудка одним из наиболее часто используемых цитостатиков является **оксалиплатин** – цитостатический препарат алкилирующего типа действия. Это координационное соединение, производное платины, которое активно в терапии РЖ и имеет благоприятный профиль токсичности по сравнению с цисплатином. Сочетание химиотерапии оксалиплатином с 5-ФУ или капецитабином для пациентов пожилого возраста было исследовано во II фазе клинических испытаний [39–45] и ретроспективных исследований [46–48] с использованием различных доз и схем лечения. Эти исследования показали эффективность лечения оксалиплатином на основе дуплетов (частота объективных ответов (ЧОО) составила 34,9–52,5%, общая выживаемость (ОВ) – 9,0–10,5 мес.) и его хорошую переносимость пациентами пожилого возраста.

Группа клинических исследований РЖ верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Национального института исследования рака Соединенного Королевства (National Cancer Research Institute of the United Kingdom) недавно опубликовала исследование REAL-2, в котором использовалась схема дуплета (2×2) для оценки эффективности эпирубина и цисплатина + либо 5-ФУ (ECF), либо капецитабин (ECX) или эпирубин; оксалиплатин + либо 5-ФУ (EOF), либо капецитабин (EOX) у 1002 пациентов (табл. 3) [64]. Первичной конечной точкой была не уступающая в общей выживаемости схема, включающая капецитабин (по сравнению с 5-ФУ) и оксалиплатин (по сравнению с цисплатином). Предписанные дозы включали эпирубин (50 мг/м^2 , 1 день), цисплатин (60 мг/м^2 ,

1 день), оксалиплатин (130 мг/м², 1 день), 5-ФУ (200 мг/м² в виде непрерывной инфузии) и капецитабин (620 мг/м²). Каждый режим повторяли каждые три недели.

Средняя продолжительность ОБ для пациентов, получавших ECF, ECX, EOF и EOX, составила 9,9; 9,9; 9,3 и 11,2 мес. соответственно. ВБП и ЧОО были одинаковыми среди схем лечения. Вторичный анализ показал, что ОБ была выше при EOX по сравнению с ECF (p=0,02). Схемы с включением фторпиримидинов давали аналогичные данные по токсичности, однако оксалиплатин по сравнению с цисплатином показал меньшую нефротоксичность III или IV степени, тромбоэмболию, нейтропению и алопецию, но более выраженные случаи диареи и невропатии. По мнению авторов, EOX представляет наилучшую платформу для включения целевых агентов в ХТ для будущих исследований при раке желудка.

В III фазе испытаний (German Study Group) (рис. 2) при использовании сочетаний 5-ФУ/лейковорин + оксалиплатин (FLO) и 5-ФУ/лейковорин + цисплатин (FLP) не выявлено существенных различий в общем состоянии пациентов [38] (табл. 3). Незапланированный анализ подгруппы показал, что у пациентов старше 65 лет FLO привело к большей ЧОО (41,3% против 16,7%), общая выживаемость от эффекта терапии составила 5,4/2,3 мес., выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) – 6,0/3,1 мес.; также наблюдалось улучшение общего состояния (ОС)

Таблица 3. Сравнительное исследование паллиативной химиотерапии у пациентов с РЖ

Исследование	Число больных, n	Протокол	ЧОО, %	ОБ, месяцы	ВБП, месяцы
German Study Group	220	FLO	41,3	5,4	6
		FLP	16,7	3,2	3,1
		ECF	41	9,9	6,2
REAL-2	1,080	EOF	42	9,3	6,5
		ECX	46	9,9	6,7
		EOX	48	11,2	7,0
ML17032	316	XP	41	10,5	5,6
		FP	29	9,3	5,5
V325	445	DCF	37	9,2	5,6
		CF	25	8,6	3,7
FLAGS	236	S1	32,5	10,0	5,5
		5-ФУ	30,2	10,5	4,6

по сравнению с FLP (13,9/7,2 мес.). Кроме того, FLO был связан со значительно меньшей токсичностью, чем FLP. В результате у пациентов пожилого возраста лечение с использованием FLP прекращено значительно раньше из-за выраженной токсичности или по просьбе пациентов (после 1,7 мес. по сравнению с 3,3 мес.); эти пациенты имели более короткий период лечения продолжительностью от 2,1 мес. в сравнении с 5,2 мес. Хотя результаты незапланированного анализа подгрупп пациентов имеют ограничения, оксалиплатин может быть более эффективным, чем цисплатин, для терапии пациентов пожилого возраста. Поэтому в настоящее время использование оксалиплатина на основе дуплета для пожилых пациентов представляется более оптимальным вариантом, чем комбинированная химиотерапия с IV стадией РЖ.

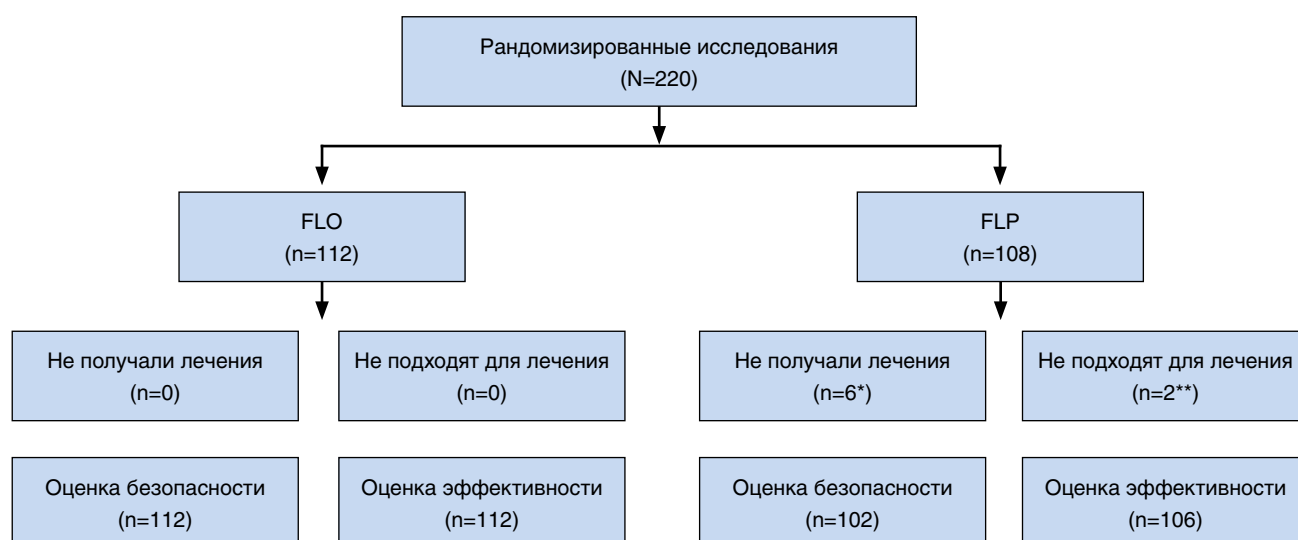


Рисунок 2. Дизайн клинического исследования III фазы испытаний (German Study Group) препаратов FLO и FLP. FLO: 5-ФУ/лейковорин и оксалиплатин; FLP: 5-ФУ/лейковорин и цисплатин

* – один пациент умер; у трех началось быстрое прогрессирование заболевания с ухудшением общего состояния здоровья; у одного обнаружена почечная недостаточность до начала исследования; один из пациентов получал лечение без протокола

** – один пациент имел неподдающуюся лечению нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы; второй – плоскоклеточную карциному пищевода

Одним из препаратов, применяемых для лечения РЖ, является **доцетаксел** (как было описано ранее в исследовании V-325). С. Аль-Батран (S. Al-Batran) с коллегами проводили рандомизированные клинические исследования, чтобы определить, является ли доцетаксел на основе триплета эффективным в лечении пожилых пациентов с гастроэзофагеальным раком [49]. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавших 5-ФУ/лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел (FLOT) или подобный режим, но без использования доцетаксела (FLO). Тройная комбинация (FLOT) улучшала общее состояние пациентов и общую выживаемость без дальнейшего прогрессирования заболевания в подгруппе пациентов в возрасте от 65 до 70 лет с локальным распространением рака, но не в группе пациентов с метастазами (mts). Тем не менее терапия FLOT вызывала большое количество побочных эффектов у больных с III и IV стадиями рака (81,9% против 38,6%; $p < 0,001$), ухудшая качество жизни. Эти результаты свидетельствуют о том, что триплет-режим, включающий доцетаксел (FLOT), не следует рекомендовать пожилым пациентам с метастатическим РЖ.

Перспективы использования фторпиримидинов per os при терапии РЖ

Несмотря на то что 5-ФУ до сих пор играет важную роль в лечении РЖ, он может быть заменен на пероральные фторпиримидины, такие как капецитабин или S-1. Капецитабин в сравнении с 5-ФУ в двух больших рандомизированных исследованиях показал свою не меньшую эффективность [37, 50].

В другом исследовании ML17032 авторами Kang et al. была показана недостаточная эффективность сочетания капецитабина с цисплатином (XP) по сравнению с использованием 5-ФУ с цисплатином (FP). В этой работе XP-терапия была утверждена в качестве равноценной альтернативы FP-терапии, продемонстрировав равную эффективность [50].

Авторы объединенного анализа 1318 пациентов, включенных в исследования REAL-2 и ML17032, предположили, что комбинация на основе капецитабина была эффективней, чем комбинация на основе 5-ФУ, опираясь на показатели по ОС и ЧОО [51].

Терапия с использованием S-1 (тегафур/5-хлоро-2,4-дигидропиримидин/оксониевая кислота) была также эффективней по сравнению с терапией 5-ФУ в двух рандомизированных исследованиях [52, 53]. Испытания, проводимые Voku et al., показали, что S-1 был равноценен 5-ФУ в качестве монотерапии [52]. Исследования FLAGS продемонстрировали, что терапия цисплатином с S-1 имела такую же эффективность, как лечение цисплатином с 5-ФУ, но была более безопасной [54]. Таким образом, использование капецитабина с S-1 и 5-ФУ в ХТ равноэффективно.

В последнее время имеются промежуточные результаты III фазы клинического исследования, сравнивающего МХТ

капецитабином (Х) и сочетанной ХТ капецитабином с оксалиплатином (XELOX) у пожилых пациентов с РЖ поздней стадии [55]. Пациенты в возрасте 70 лет или старше, имеющие РЖ поздней стадии, были рандомизированы в соотношении 1:1. Первая группа получала Х (капецитабин 1 000 мг/м² два раза в день в течение 1–14 дней), вторая – XELOX (Х + оксалиплатин 110 мг/м² в 1-й день). Медиана выживаемости была достоверно выше в группе, получавшей XELOX, чем в группе, получавшей Х (7 мес. против 3 мес.; HR=0,33; 0,95 ДИ 0,17–0,64). Общее соматическое состояние также было лучше в группе пациентов с РЖ, получавших XELOX (14 мес. против 6 мес.; HR=0,60; 0,95 ДИ 0,29–1,23). Кроме того, XELOX не увеличивал токсичность по сравнению с Х-монотерапией.

Эти результаты свидетельствуют о том, что режим может применяться для пациентов пожилого возраста с РЖ поздней стадии с удовлетворительным общим состоянием.

Одноагентная монокимиотерапия с использованием введения 5-ФУ внутрь

Интересные результаты были получены А. Вагнер (A. Wagner) с соавт., которые в ходе метаанализа проанализировали данные о 1914 пациентах из 13 клинических исследований и показали статистически значимое увеличение выживаемости при использовании комбинированной химиотерапии по сравнению с внутривенной монотерапией 5-ФУ (HR=0,82; 95% ДИ 0,74–0,90) [32]. Однако, принимая во внимание токсичность комбинации препаратов, монотерапия с пероральным введением 5-ФУ может оказаться полезной для пациентов пожилого возраста с ранним диагностированным РЖ.

Дж. Ли (J. Lee) с коллегами провели рандомизированное исследование с целью оценки эффективности капецитабина или S-1 для пациентов в возрасте более 65 лет [54]. В исследование был включен 91 пациент, большинство из которых имели ECOG PS (общее состояние) 0 или 1 (93,4%) и индекс коморбидности Чарлсона 0 или 1 (94,5%). Оба препарата показали одинаковую активность у пожилых пациентов с диссеминированными стадиями РЖ (ЧОО на 28,9% с S-1 и на 27,2% с капецитабином). Оба цитостатика, как капецитабин, так и S-1, были хорошо переносимы, и не выявилось существенных различий в их токсичности, за исключением более частых случаев проявления акральной эритемы и стоматита при ХТ капецитабином.

В. Койзуми (W. Koizumi) с соавт. сообщили о результатах этапа испытаний монотерапии S-1 для пациентов в возрасте от 75 лет и старше (в среднем 80 лет) с поздней стадией РЖ: S-1 достиг ЧОО 21,2%, медиана выживаемости составила 3,8 мес., среднее значение показателей общей выживаемости – 15,7 мес. с низкими показателями серьезных побочных эффектов [56].

Р. Петриоли (R. Petrioli) с коллегами исследовали профиль безопасности непрерывной терапии капецитабином у пациентов 75 лет и старше с метастатическим колорек-

тальным раком и РЖ. Капецитабин назначали в фиксированной дозе 2000 мг в сутки без перерывов. Из семи пациентов с РЖ у трех был зафиксирован частичный ответ (PR) или стабилизация заболевания (SD). На основании этих результатов делается вывод, что капецитабин или S-1-монотерапия может быть оптимальным вариантом для пожилых пациентов, которые ослаблены для комбинированной химиотерапии [57].

Таргетная терапия

В ряде работ представлены данные по токсичности, безопасности и эффективности терапии у пожилых пациентов с диссеминированным РЖ. Так, в рандомизированном исследовании ToGA авторов Bang et al. 594 пациента с HER2-позитивным метастатическим РЖ или EGJ аденокарциномой получали фторпиримидин (5-ФУ или капецитабин) и цисплатин с или без трастузумаба [58]. Добавление трастузумаба к химиотерапии привело к определенному улучшению средних показателей общей выживаемости больных (13,8/11,1 мес.; HR=0,74; p=0,046). Анализ подгрупп пациентов показал положительный эффект трастузумаба в возрастной группе (≥ 60 лет) с одинаковой частотой возникновения высокой степени токсичности. Поэтому трастузумаб в комбинации с ХТ может быть рассмотрен в терапии пожилых пациентов с HER2-позитивным метастатическим РЖ.

Рамуцирумаб – антагонист моноклональных антител VEGFR-2 – показал обнадеживающие результаты в лечении пациентов с метастатическим РЖ или гастроэзофагальным (EGJ) раком в III фазе клинических исследований в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселем [59, 60]. Многоцентровое международное рандомизированное исследование REGARD (Rebif vs. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) продемонстрировало эффективность применения рамуцирумаба по сравнению с плацебо (5,2/3,8 мес.; HR=0,776; p=0,047) [59]. Гипертония чаще наблюдалась в группе пациентов, получавших рамуцирумаб, показатели других побочных эффектов в основном были сходными между этими двумя группами.

Рандомизированное исследование RAINBOW с включением 665 пациентов с метастатическим РЖ или EGJ аденокарциномой, получавших паклитаксел с/без рамуцирумаба, показало свою неэффективность в первой линии химиотерапии [60]. Среди 330 пациентов, получавших рамуцирумаб, 126 больных (38%) были в возрасте более 65 лет. Схема рамуцирумаб + паклитаксел значительно увеличивала средние показатели общего состояния здоровья пациентов по сравнению с показателями группы, где

пациенты получали плацебо и паклитаксел (9,6/7,4 мес.; HR=0,807; p<0,001). При анализе подгрупп, получавших рамуцирумаб, было показано пролонгирование жизни как среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше (10,7/8,7 мес.; HR=0,86), так и среди более молодых пациентов (9,3/7,1 мес.; HR=0,75).

Показатели выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания были равноценны как в старшей возрастной группе (4,6/2,9 мес.; HR=0,67; p=0,006), так и в младшей (4,3/2,8 мес.; HR=0,57; p<0,0001). Однако по сравнению с плацебо использование рамуцирумаба было связано с более высокой степенью развития III и IV стадий нейтропении у обеих возрастных групп. Среди пациентов в возрасте от 65 лет и старше показатель эффективности рамуцирумаба составил 49% по сравнению с другими лекарствами и 24% – с плацебо; среди молодых пациентов он составил 36 и 16% соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что рамуцирумаб или рамуцирумаб с паклитакселем могут быть эффективны в лечении пожилых пациентов с метастатическим РЖ.

Заключение

Несмотря на то что РЖ является одним из ведущих онкологических заболеваний у пожилых людей, до сих пор не проводится достаточных исследований по оценке эффективности химиотерапии у данного типа пациентов. Исходя из имеющихся клинических данных, представляется очевидным, что адъювантная и паллиативная химиотерапия являются такими же эффективными видами лечения у людей пожилого возраста с РЖ, как у более молодых пациентов.

Адъювантную химиотерапию (S-1 или капецитабин с оксалиплатином) можно применять с осторожностью для пациентов пожилого возраста с нормальной КГО. При комбинированной химиотерапии для пожилых людей с распространенным или метастатическим РЖ использование оксалиплатина с 5-ФУ/лейковорином или капецитабином представляется равноэффективным. Для ослабленных пожилых пациентов наиболее оптимальным вариантом является монотерапия капецитабином или S-1.

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным видом лечения пациентов с РЖ, в особенности пожилых людей, так как обладает невысокой токсичностью. Однако в дальнейшем необходимо накопить достаточное количество клинических данных для определения оптимальных принципов химиотерапии для пациентов возрастной категории.

Информация об авторах

Ольга А. Королева, ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: olyakoroleva1992@yandex.ru

Лали М. Когония, д. м. н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: lali51@yandex.ru

Мария М. Бяхова, к. м. н., с. н. с. патологоанатомического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Андрей Г. Титов, к. м. н., ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского; зав. онкологического отделения Высоковской городской больницы, филиал ГАУЗ МО «Клинская городская больница»; руководитель филиала кафедры онкологии в ГАУЗ МО «Клинская городская больница», e-mail: agtitov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75

For citation: Koroleva O. A., Kogoniya L. M., Byakhova M. M., Titov A. G. Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer. *Malignant Tumours* 2018; 2:64–75 (In Russ.)

Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer

O. A. Koroleva¹, L. M. Kogoniya¹, M. M. Byakhova¹, A. G. Titov^{1,2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Vysokovskaya City Hospital, Branch of the Klin City Hospital, Moscow region, Vysokovsk, Russia

³ Klin City Hospital, Moscow region, Klin, Russia

Abstract: Stomach cancer (SC) (in the structure of morbidity) is one of the most frequent malignant diseases that occurs in the elderly. Systemic chemotherapy showed improved quality of life and survival rate compared with palliative therapy in patients with advanced SC. It has also been shown that elderly patients with SC are able to tolerate and receive effective systemic chemotherapy, as are the younger patients with the same stage of cancer. The only one age limit should not be the only criterion for excluding effective chemotherapy. However, proper patient selection is extremely important to ensure effective safe treatment.

The article analyzes the optimal regimens of chemotherapy, taking into account the general condition and geriatric functional status of elderly patients with SC.

Keywords: stomach cancer, chemotherapy, complex geriatric evaluation, adjuvant therapy, palliative therapy

Information about the authors

Olga A. Koroleva, Resident of the Department of Oncology and Thoracic Surger, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: olyakoroleva1992@yandex.ru

Lali M. Kogoniya, MD, DSc Med, Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: lali51@yandex.ru

Maria M. Byakhova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Pathoanatomical Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: biakhovamm@mail.ru

Andrey G. Titov, MD, PhD Med, Assistant of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Head of the Oncology Department, Vysokovskaya City Hospital, Branch of the Klin City Hospital; Head of the Branch of the Oncology Department, Klin City Hospital, e-mail: agtitov@mail.ru

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. *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136. P. E359–86.

2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Parkin D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 118. P. 3030–3044.
4. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64. P. 9–29.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г./под ред. Давыдова М. И., Аксель Е. М. Москва, 2015. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. Eds. Davydov M. I., Aksel' E. M. Moscow, 2015 (In Russ.)].
6. Glimelius B., Ekstrom K., Hoffman K., Graf W., Sjoden P. O., Haglund U. et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8. P. 163–168.
7. Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P., Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br. J. Cancer*. 1995. Vol. 71. P. 587–591.
8. Murad A. M., Santiago F. F., Petroianu A., Rocha P. R., Rodrigues M. A., Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 37–41.
9. Polee M. B., Hop W. C., Kok T. C., Eskens F. A., van der Burg M. E., Splinter T. A. et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy. *Br. J. Cancer*. 2003. Vol. 89. P. 2045–2050.
10. Chau I., Norman A. R., Cunningham D., Waters J. S., Oates J., Ross P. J. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2395–2403.
11. Trumper M., Ross P. J., Cunningham D., Norman A. R., Hawkins R., Seymour M. et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. P. 827–834.
12. Jatoi A., Foster N. R., Egner J. R., Burch P. A., Stella P. J., Rubin J. et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int. J. Oncol.* 2010. Vol. 36. P. 601–606.
13. Hurria A., Lichtman S. M. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 98. P. 517–522.
14. Repetto L., Fratino L., Audisio R. A., Venturino A., Gianni W., Vercelli M. et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 494–502.
15. Wedding U., Kodding D., Pientka L., Steinmetz H. T., Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 64. P. 1–9.
16. Extermann M., Aapro M., Bernabei R., Cohen H. J., Droz J. P., Lichtman S. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005. Vol. 55. P. 241–252.
17. Extermann M., Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1824–1831.
18. Pal S. K., Katheria V., Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J. Clin.* 2010. Vol. 60. P. 120–132.
19. Rodin M. B., Mohile S. G. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1936–1944.
20. Hurria A., Gupta S., Zauderer M., Zuckerman E. L., Cohen H. J., Muss H. et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1998–2005.
21. Hurria A., Cirincione C. T., Muss H. B., Kornblith A. B., Barry W., Artz A. S. et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1290–1296.
22. Hurria A., Togawa K., Mohile S. G., Owusu C., Klepin H. D., Gross C. P. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3457–3465.
23. Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., Van de Velde C. J., Nicolson M. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 11–20.
24. Ychou M., Boige V., Pignon J. P., Conroy T., Bouche O., Lebreton G. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1715–1721.
25. Xiong B. H., Cheng Y., Ma L., Zhang C. Q. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest.* 2014. Vol. 32. P. 272–284.

26. Kulig J., Kolodziejczyk P., Sierzega M., Bobrzynski L., Jedrys J., Popiela T. et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology*. 2010. Vol. 78. P. 54–61.
27. Bouche O., Ychou M., Burtin P., Bedenne L., Ducreux M., Lebreton G. et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 1488–1497.
28. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1810–1820.
29. Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., Chung H. C., Park Y. K., Lee K. H. et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 315–321.
30. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 4387–4393.
31. Noh S. H., Park S. R., Yang H. K., Chung H. C., Chung I. J., Kim S. W. et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 1389–1396.
32. Wagner A. D., Unverzagt S., Grothe W., Kleber G., Grothey A., Haerting J., Fleig W. E. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD004064.
33. Webb A., Cunningham D., Scarffe J. H., Harper P., Norman A., Joffe J. K. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 5. P. 261–267.
34. Kim N. K., Park Y. S., Heo D. S., Suh C., Kim S. Y., Park K. C. et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 3813–3818.
35. Ohtsu A., Shimada Y., Shirao K., Boku N., Hyodo I., Saito H. et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 54–59.
36. Lord S. R., Hall P. S., McShane P., Brown J., Seymour M. T. Factors predicting outcome for advanced gastroesophageal cancer in elderly patients receiving palliative chemotherapy. *Clin. Oncol.* 2010. Vol. 22. P. 107–113.
37. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 36–46.
38. Al-Batran S. E., Hartmann J. T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1435–1442.
39. Santini D., Graziano F., Catalano V., Di Seri M., Testa E., Baldelli A. M. et al. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer: results of a phase II trial. *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 125–131.
40. Choi I. S., Oh D. Y., Kim B. S., Lee K. W., Kim J. H., Lee J. S. Oxaliplatin, 5-FU, folinic acid as first-line palliative chemotherapy in elderly patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 39. P. 99–103.
41. Liu Z. F., Guo Q. S., Zhang X. Q., Yang X. G., Guan F., Fu Z., Wang M. Y. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. P. 259–263.
42. Dong N., Jiang W., Li H., Liu Z., Xu X., Wang M. Triweekly oxaliplatin plus oral capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 32. P. 559–563.
43. Zhao J. G., Qiu F., Xiong J. P., Zhang L., Xiang X. J., Yu F. et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2009. Vol. 20. P. 281–286.
44. Xiang X. J., Zhang L., Qiu F., Yu F., Zhan Z. Y., Feng M. et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy*. 2012. Vol. 58. P. 1–7.
45. Catalano V., Bissonni R., Graziano F., Giordani P., Alessandrini P., Baldelli A. M. et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer*. 2013. Vol. 16. P. 411–419.

46. Nardi M., Azzarello D., Maisano R., Del Medico P., Giannicola R., Raffaele M. et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J. Chemother.* 2007. Vol. 19. P. 85–89.
47. Kim H. S., Kim J. H., Kim H. J., Jang H. J., Kim J. B., Kim J. W. et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-6) as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncol. Lett.* 2012. Vol. 3. P. 425–428.
48. Cho Y. H., Kim S. Y., Hong Lee M., Yoo M. W., Bang H. Y., Lee K. Y., Yoon S. Y. Comparative analysis of the efficacy and safety of chemotherapy with oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin between elderly patients over 65 years and younger patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012. Vol. 15. P. 389–395.
49. Al-Batran S. E., Pauligk C., Homann N., Hartmann J. T., Moehler M., Probst S. et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49. P. 835–842.
50. Kang Y. K., Kang W. K., Shin D. B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 666–673.
51. Okines A. F., Norman A. R., McCloud P., Kang Y. K., Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1529–1534.
52. Boku N., Yamamoto S., Fukuda H., Shirao K., Doi T., Sawaki A. et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 1063–1069.
53. Ajani J. A., Rodriguez W., Bodoky G., Moiseyenko V., Lichinitser M., Gorbunova V. et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1547–1553.
54. Lee J. L., Kang Y. K., Kang H. J., Lee K. H., Zang D. Y., Ryoo B. Y. et al. A randomized multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 99. P. 584–590.
55. Hwang I. G., Lee H. R., Lee H. Y., Ji J. H., Kang J. H., Lee S. I. et al. First-line capecitabine (X) monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in elderly patients with advanced gastric cancer (AGC): results from the first interim analysis. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (suppl). abstr4051.
56. Koizumi W., Akiya T., Sato A., Sakuyama T., Sasaki E., Tomidokoro T. et al. Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. Vol. 65. P. 1093–1099.
57. Petrioli R., Pascucci A., Francini E., Marsili S., Fiaschi A. I., Civitelli S. et al. Continuous oral capecitabine at fixed dose in patients older than 75 years with metastatic colorectal and gastric cancer: a study of the Multidisciplinary Oncology Group on Gastrointestinal Tumors. *Anticancer Drugs.* 2008. Vol. 19. P. 91–96.
58. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., Shen L., Sawaki A. et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 687–697.
59. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 31–39.
60. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S. C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 1224–1235.
61. Van Cutsem E., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4991–4997.
62. Ajani J. A., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3210–3216.
63. Ilson D. H. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (22). P. 3188–3190.
64. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (1). P. 36–46.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org.

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»
АО Агентство «Роспечать» — **71159**.

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.

Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ" Ф СП - 1
Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ		На газету	7	1	1	5	9					
		журнал	(индекс издания)									
«Злокачественные опухоли» <small>(наименование издания)</small>			Количество комплектов									
На 20__ год по месяцам												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда												
		(почтовый индекс)			(адрес)							
Кому _____												

Линия отреза

П В		место	литер	ДОСТАВОЧНАЯ	7	1	1	5	9		
				КАРТОЧКА	(индекс издания)						
На газету					«Злокачественные опухоли» <small>(наименование издания)</small>						
журнал											
стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество							
	каталожная	руб.	коп.								
	переадресовки	руб.	коп.								
На 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Город											
село											
почтовый индекс		область									
		Район									
код улицы		улица									
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.								

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (мКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛПН-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцент. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолиат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберценту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР в порядке снижения частоты возникновения: лейкопения, диарея, нейтропения, протениурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко — $< 0,001\%$; неизвестная частота — невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3 : Очень часто — инфекции, лейкопения, нейтропения, гипертензия, диарея, стоматит, астеня. Часто — нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протениурия, астеня, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто — гиперчувствительность, затрудненное дыхание, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≤ 3 : часто — назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адьювантной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛПН-002534-110717.
2. Chau et al, BMC Cancer, 2014;14: 606.

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivot X., et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. George D. Demetri, Patrick Schöffski, Giovanni Grignani et al Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Doxorubicin. J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.6605>

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РП ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 17.10.2017)

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств.

Показания: Халавен® показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Противопоказания: гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алоpecia, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомagneмизм, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродисестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, мышечная слабость, дисурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, гриппоподобный синдром.

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

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



 **Халавен®**
эрибулин
БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ