

Злокачественные опухоли

Том 8 № 3/2018
Vol. 8 № 3/2018

DOI: 10.18027/2224-5057

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.,
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
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
В.М. Бяхова

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

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 РКОД МЗ РБ, Уфа, Россия

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

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

М.Ю. 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. Израилов, д.м.н.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А.В. Снеговой, д.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

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

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

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

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

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.,
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
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
V.M. Byakhova

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



Malignant Tumours

Tom
Vol. **8** № **3**/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

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 5 ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА
И. А. Покатаев, А. С. Попова, И. С. Абрамов, М. А. Емельянова, Т. В. Наседкина, Л. Н. Любченко, И. С. Базин, Е. В. Артамонова, М. Ю. Федянин, С. Ф. Меньшикова, С. А. Тюляндин

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 13 НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
А. А. Коломейцева, В. А. Горбунова, Н. Ф. Орел, Г. С. Емельянова, А. М. Иванов, А. С. Одинцова, А. А. Феденко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 21 ОЛАНЗАПИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, СВЯЗАННОЙ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ
А. А. Румянцев, И. А. Покатаев, М. Ю. Федянин, А. С. Тюляндина, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин
- 31 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИ-PD-1-ТЕРАПИЮ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ НИВОЛУМАБА
М. С. Саяпина, Н. А. Савелов, Н. В. Любимова, Ю. С. Тимофеев, Д. А. Носов
- 39 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОДПОДБОРОДОЧНОГО И ЛУЧЕВОГО ЛОСКУТОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ДЕФЕКТОВ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
М. А. Кропотов, В. А. Соболевский, А. А. Лысов, Л. П. Яковлева, А. В. Ходос

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 49 ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ
Л. Ю. Владимирова, Т. А. Зыкова, Л. А. Рядинская, А. А. Лянова, Е. А. Шевякова, О. А. Богомолова, К. А. Новоселова, М. А. Енгибарян
- 57 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
М. Ю. Федянин, Ш. А. Алиева, Л. Ю. Владимирова, А. Н. Иванов, А. А. Катков, Е. С. Кузьмина, В. В. Кулик, А. Ф. Лазарев, Е. И. Матюшина, Л. Ю. Никитина, Р. В. Орлова, А. Ю. Повышев, Э. М. Пшеволоцкий, М. С. Рамазанова, Е. В. Смирнова, А. Д. Ткачук, Н. В. Уланова, О. В. Шалофаст, С. П. Эрдниев, С. А. Тюляндин
- 68 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
О. В. Смирнова, В. И. Борисов, Г. П. Генс
- 78 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА В ТЕРАПИИ ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ
И. В. Самойленко, Я. А. Жуликов, Г. Ю. Харкевич, Н. Н. Петенко, Л. В. Демидов
- 86 РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ III–IV СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКА
А. С. Тюляндина, А. А. Румянцев, К. Ю. Морхов, В. М. Нечушкина, С. А. Тюляндин

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 GERMINAL MUTATIONS IN HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES IN A POPULATION OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE
I.A. Pokataev, A.S. Popova, I.S. Abramov, M.A. Emelyanova, T.V. Nasedkina, L.N. Lyubchenko, I.S. Bazin, E.V. Artamonova, M.Yu. Fedyanin, S.Ph. Menshikova, S.A. Tjulandin

REVIEWS AND ANALYSIS

- 13 HIGH-GRADE GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS. MODERN CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT
A.A. Kolomeytseva, V.A. Gorbunova, N.F. Orel, G.S. Emelianova, A.M. Ivanov, A.S. Odintsova, A.A. Fedenko

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 21 OLANZAPINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING
A.A. Rumyantsev, I.A. Pokateev, M.Yu. Fedyanin, A.S. Tjulandina, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin
- 31 OUTCOME OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA (MRCC) PATIENTS TREATED BY ANTI-PD-1 THERAPY IN EXPANDED ACCESS PROGRAM: CLINICAL EFFICACY AND POTENTIAL BIOMARKERS FOR NIVOLUMAB THERAPY
M.S. Sayapina, N.A. Savyolov, N.V. Lyubimova, Yu.S. Timofeev, D.A. Nosov
- 39 THE USE OF SUBMENTAL LOCAL FLAP AND RADIAL FREE FLAP FOR THE RECONSTRUCTION OF DEFECTS IN PATIENTS WITH ORAL CANCER
M.A. Kropotov, V.A. Sobolevskiy, A.A. Lysov, L.P. Yakovleva, A.V. Khodos

PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS

- 49 IMPACT OF VIRAL INFECTION ON EFFECTIVENESS OF ANTITUMOR TREATMENT FOR LARYNGEAL CANCER
L.Yu. Vladimirova, T.A. Zykova, L.A. Ryadinskaya, A.A. Lyanova, E.A. Shevyakova, O.A. Bogomolova, K.A. Novoselova, M.A. Engibaryan
- 57 EFFECTIVENESS OF MAINTENANCE THERAPY AFTER THE END OF THE FIRST LINE OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER – THE RESULTS OF A POPULATION-BASED STUDY
M.Yu. Fedyanin, Sh.A. Aliyeva, L.Y. Vladimirova, A.N. Ivanov, A.A. Katkov, E.S. Kuzmina, V.V. Kulik, E.I. Matyushina, L.Yu. Nikitina, R.V. Orlova, A.Yu. Povyshev, E.M. Pshevlotskiy, M.S. Ramazanova, E.V. Smirnova, A.D. Tkachuk, N.V. Ulanova, O.V. Shalofast, S.P. Erdniev, S.A. Tjulandin
- 68 IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES OF DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER
O.V. Smirnova, V.I. Borisov, G.P. Guens
- 78 NIVOLUMAB EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PRE-TREATED PATIENTS WITH METASTATIC SKIN MELANOMA
I.V. Samoylenko, Ya.I. Zhulikov, G.Yu. Kharkevich, N.N. Petenko, L.V. Demidov
- 86 RETROSPECTIVE ANALYSIS OF LONG-TERM SURVIVAL OUTCOMES OF PRIMARY CYTOREDUCTION AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER STAGE IIIC–IV
A.S. Tjulandina, A.A. Rumyantsev, K.Y. Morkhov, V.M. Nechushkina, S.A. Tjulandin

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-5-12

Цитирование: Покатаев И. А., Попова А. С., Абрамов И. С., Емельянова М. А., Наседкина Т. В. и др. Герминальные мутации в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов раком поджелудочной железы: опыт одного центра // Злокачественные опухоли 2018; 3:5-12

Герминальные мутации в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов раком поджелудочной железы: опыт одного центра

И. А. Покатаев¹, А. С. Попова¹, И. С. Абрамов², М. А. Емельянова², Т. В. Наседкина², Л. Н. Любченко¹, И. С. Базин¹, Е. В. Артамонова¹, М. Ю. Федянин¹, С. Ф. Меньшикова¹, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

Резюме:

Цель исследования. Изучить частоту герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов раком поджелудочной железы и оценить возможность предсказания риска носительства мутации в этих генах на основе сбора клинических и анамнестических данных.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с диагнозом рака поджелудочной железы, у которых осуществлялся забор крови для выявления клинически значимых герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, BLM, NBS1 и PALB2. У каждого пациента проводился сбор клинических данных и данных семейного анамнеза.

Результаты исследования. В исследование включено 99 пациентов. Мутации в гене BRCA1 выявлены в 4 % случаев, в CHEK2 – в 2 %. В гене BRCA2 не выявлено ни одной мутации, как и в генах BLM, NBS1, PALB2. Локализация первичного очага, наличие отдаленных метастазов, стадия опухолевого процесса,отягощенный семейный анамнез по любому из злокачественных новообразований не коррелировали с риском носительства мутации BRCA1 ($p>0,05$). Соответствие пациента критериям отбора NCCN для диагностики мутаций в гене BRCA1 оказалось значимым маркером наличия герминальной мутации ($p=0,043$).

Выводы. Критерии отбора NCCN для генетического тестирования являются наилучшим предиктором наличия герминальной мутации BRCA1 у пациентов раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, герминальные мутации, гены гомологичной рекомбинации ДНК, BRCA1, BRCA2, полимеразная цепная реакция

Введение

Число пациентов в России с впервые диагностированным раком поджелудочной железы (РПЖ) в 2016 г. составило 14900, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза достигла 68 % [1]. Особенности клинического течения данного заболевания, а также неэффективность скрининговых тестов приводят к тому, что РПЖ диагностируется на резектабельной стадии менее чем в 20 % случаев [2]. Результаты многочисленных исследований II/III фаз показали, что РПЖ характеризуется относительно низкой чувствительностью к системной терапии [3, 4]. В связи с вышеперечисленными причинами 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет всего 8,2 % [5–7].

В последние годы все большее внимание уделяется поиску предиктивных маркеров в попытке персонализировать и тем самым улучшить эффективность терапии РПЖ. На основании полногеномного секвенирования 100 образцов РПЖ было выделено четыре молекулярных подтипа, одним из которых является так называемый «нестабильный» подтип, характеризующийся высокой частотой

той мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК и, как предполагается, высокой чувствительностью опухоли к препаратам платины [8]. Наиболее частой причиной нарушения функции гомологичной рекомбинации является мутация генов BRCA1/2. Частота герминальных мутаций генов BRCA1/2 при формально спорадическом РПЖ составляет 4,6–6,2 % [9, 10]. Среди популяций высокого риска данный показатель может достигать 22 % [11, 12]. Было показано, что при РПЖ чаще встречаются мутации в гене BRCA2, чем в BRCA1 [13].

Ряд публикаций указывает на то, что наличие мутации в генах гомологичной рекомбинации обуславливает чувствительность карцином поджелудочной железы к некоторым цитотоксическим препаратам, не используемым в рутинной клинической практике при данном заболевании [14–16]. С учетом недостаточной изученности распространенности этих мутаций при РПЖ в России целью данного проспективного исследования стало выявление частоты герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации среди российской популяции пациентов, а также выявление предсказывающих носительство мутаций факторов.

Таблица 1. Мутации и полиморфизмы в генах гомологичной рекомбинации ДНК, выявляемые с помощью диагностического биочипа

Ген	Нуклеотидная замена	RS
BRCA1	185delAG	rs386833395
	T300G	rs28897672
	4153delA	rs80357711
	A4158G	rs28897689
	5382insC	rs397507247
	3819delGTAAA	rs80357609
	3875delGTCT	rs80357868
BRCA2	2073delA	rs80357522
	6174delT	rs80359550
	6997_6998insT	rs754611265
CHEK2	1100delC	rs555607708
	470T>C	rs17879961
	IVS2+1G>A	rs121908698
BLM	Q548X	rs200389141
NBS1	657del5	rs587776650
PALB2	172_175delTTGT	rs180177143

Материал и методы

Пациенты

В исследование включались пациенты, получавшие лечение или консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу морфологически верифицированного РПЖ в период с декабря 2016 по март 2017 г. Пациентам выполнялся забор крови в вакутейнер с ЭДТА (4 мл). Проспективно собиралась информация об онкологических заболеваниях у родственников и о наличии первично-множественных злокачественных новообразований у самого больного. Также анализировались все релевантные клинические данные по пациенту и выявленному заболеванию.

Определение мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью набора GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific). Образцы ДНК, полученные от 94 пациентов, были исследованы методом мультиплексной ПЦР с последующей аллель-специфичной гибридизацией продуктов амплификации на гидрогелевых биочипах [17, 18]. Данный диагностический биочип предназначен для выявления клинически значимых герминальных мутаций и полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, BLM, NBS1 и PALB2, наиболее часто встречающихся в российской популяции (табл. 1).

Для пяти пациентов образцы ДНК были проанализированы с помощью наборов реагентов «ОНКОГЕНЕТИКА BRCA» и «ОНКОГЕНЕТИКА CHEK2» (ДНК-технология), которые предназначены для выявления аллельных вариантов генов BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC,

3819delGTAAA, 3875delGTCT, T300G, 2080delA), BRCA2 (6174delT) и CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C).

Статистический анализ

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано небольшим числом пациентов в группе и ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Влияние потенциальных предикторов на риск носительства герминальной мутации оценивалось методом логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной было наличие мутации в генах BRCA и отдельно – в любых генах гомологичной рекомбинации. Результаты регрессионного анализа представлены в виде значений коэффициента регрессии В и значения р. Статистически значимыми считались результаты анализов при значении $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 17.0.

Результаты

В период с декабря 2016 по апрель 2017 г. в исследование включено 99 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом РПЖ. Всем пациентам выполнен забор крови для генетического исследования. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

По результатам анализа мутации в генах гомологичной рекомбинации выявлены у 6 (6 %) больных: в гене BRCA1 (5382insC) – у 4 (4 %), в гене CHEK2 (470T>C) – у 2 (2 %) пациентов. В генах BRCA2, BLM, NBS1 и PALB2 мутации не выявлены.

Среди четырех пациентов с мутациями BRCA1 – один мужчина и три женщины. Возраст, в котором была диагностирована болезнь, варьировал от 28 до 52 лет. В трех случаях из четырех отмечен отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям. В одном наблюдении три родственника пациента имели злокачественные опухоли: РМЖ у матери, а также РМЖ и РПЖ у двух родственников второй степени родства. Только в одном случае имел место первично-множественный онкологический процесс: у пациентки выявлен метакронный рак обеих молочных желез, РЯ и РПЖ.

Во всех случаях опухоль выявлена в головке поджелудочной железы. Распространенность заболевания на момент постановки диагноза оценивалась как резектабель-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов в исследовании

Параметр	Значение (n=99)
Пол, n (%)	
мужчины	43 (43,4 %)
женщины	56 (56,6 %)
Возраст на момент выявления рака среднее (минимум – максимум)	58 (31–79)
Локализация первичной опухоли, n (%)	
головка	61 (61,6 %)
тело или хвост	38 (38,4 %)
Стадия, n (%)	
I–II	27 (27,3 %)
III	24 (24,2 %)
IV	47 (47,5 %)
не уточнена	1 (1,0 %)
Локализация отдаленных метастазов, n (%)	
печень	39 (39,4 %)
легкие	5 (5,1 %)
брюшина	5 (5,1 %)
яичники	1 (1,0 %)
забрюшинные лимфоузлы	3 (3,0 %)
надключичные лимфоузлы	1 (1,0 %)
Наличиеотягощенного семейного анамнеза	
да	38 (38,4 %)
нет	61 (61,6 %)
Наличие первично-множественного онкологического процесса у пациента	17 (17,2 %)
рак молочной железы (РМЖ)	8 (8,1 %)
рак яичников (РЯ)	1 (1,0 %)
рак эндометрия	2 (2,0 %)
рак предстательной железы (РПРЖ)	1 (1,0 %)
рак толстой кишки	2 (2,0 %)
рак щитовидной железы	1 (1,0 %)
несколько первичных опухолей	2 (2,0 %)
Количество родственников 1–3 линии родства с диагнозом РМЖ, РЯ, РПЖ, РПРЖ	
0	78 (78,8 %)
1	18 (18,2 %)
2	2 (2,0 %)
3	1 (1,0 %)
Проводимое лечение	
паллиативная химиотерапия	71 (71,7 %)
неoadъювантная химиотерапия	8 (8,1 %)
адъювантная химиотерапия	15 (15,2 %)
хирургическое лечение	22 (22,2 %)
симптоматическая терапия	0 (0 %)
нет данных	6 (6,1 %)

ная (II стадия) в двух случаях, как местнораспространенная в одном случае (III стадия) и как метастатический процесс (IV стадия) также в одном случае.

В соответствии с распространенностью процесса пациентам проводилось различное лечение. Пациентка с отдаленными метастазами получала только паллиативную химиотерапию (режим FOLFIRINOX со стабилизацией). Пациенты с резектабельными опухолями были прооперированы на первом этапе. В связи с прогрессированием опухолевого процесса в последующем одному из них проводилась системная химиотерапия (комбинация цисплатина и гемцитабина со стабилизацией). Пациентка с местнораспространенным РПЖ получила индукционную химиотерапию по схеме GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин), эффективность которой позволила выполнить в последующем гастропанкреатодуоденальную резекцию.

В целом отсутствие унифицированного показателя и единого режима химиотерапии у пациентов с мутациями BRCA1/2 не позволяет провести описательный анализ ее эффективности.

При медиане длительности наблюдения 23 мес. зарегистрирован один летальный исход: пациентка с метастатическим процессом умерла от прогрессирования заболевания через 20 мес. от даты установки диагноза. Продолжительность жизни пациентов с мутациями на момент анализа составляла от 20 до 27,7+ мес.

Мутации CHEK2 выявлены у двух мужчин. Только у одного из них наследственный анамнез был отягощен родственником первой линии родства, страдавшим раком почки. У пациента 59 лет при обследовании выявлен метастатический рак тела поджелудочной железы. Эффект назначенной химиотерапии проследить не удалось. У пациента 57 лет с погранично резектабельным раком головки поджелудочной железы проведенная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX позволила добиться частичной регрессии, после которой выполнена радикальная операция.

С целью оценки возможных прогностических маркеров, указывающих на повышенный риск носительства мутации в генах гомологичной рекомбинации (CHEK2 и BRCA1) и отдельно в гене BRCA1, нами проведена серия однофакторных логистических регрессионных анализов (табл. 3).

Объединение мутаций BRCA1 и CHEK2 в одну зависимую переменную при проведении регрессионных анализов продемонстрировало, что ни один из изучаемых факторов не имел даже тенденции к статистически значимому влиянию на риск носительства этих мутаций.

При отдельном анализе только статуса BRCA1 в качестве зависимой переменной получены следующие результаты: локализация первичного очага в головке или теле железы, стадия T, наличие отдаленных метастазов, стадия опухолевого процесса не коррелировали с риском носительства мутации BRCA1.

Анализ, основанный на построении ROC-кривой, выявил связь молодого возраста и вероятности носительства мутации BRCA1 (площадь под кривой AUC 0,830, 95 % ДИ 0,679–0,980, $p=0,053$). Наилучшим пороговым значением оказался возраст 50 лет. Трое из четырех пациентов с мутациями BRCA1 были моложе 50 лет. Регрессионный анализ показал, что при данном пороговом уровне влияние возраста на риск носительства мутации BRCA1 имеет тенденцию к статистической значимости ($p=0,060$).

Также соответствие семейного анамнеза критериям NCCN (наличие РМЖ в возрасте до 50 лет или РЯ у хотя бы одного родственника 1–3 степени родства либо двух или более родственников, страдавших РМЖ, РПЖ либо РПРЖ [19]), предназначенным для отбора пациентов с РПЖ для тестирования на мутации BRCA1/2, статистически значимо ассоциировано с риском герминальной мутации BRCA1 ($p=0,043$). Наличие отягощенного анамнеза в отношении любого злокачественного новообразования не является

Таблица 3. Однофакторные логистические регрессии, направленные на оценку предиктивных факторов в отношении риска носительства мутаций в генах гомологичной рекомбинации

Анализируемый параметр	Мутации BRCA1 и CHEK2		Мутации BRCA1	
	Значение В	Значение р	Значение В	Значение р
Стадия Т				
1–2	–	0,733	–0,990	0,715
3	–0,268	0,832	–1,073	0,495
4	–1,073	0,460	–	0,460
Наличие отдаленных метастазов (M1)	0,452	0,630	–0,739	0,552
Стадия болезни				
I	–	0,615	–	0,472
II	–1,705	0,261	–19,817	0,998
III	–1,558	0,305	–1,558	0,305
IV	–1,658	0,213	–2,375	0,115
Локализация первичной опухоли				
головка	–	0,426	–	–
тело или хвост	–0,908	–	–18,9	0,998
Возраст (количественная переменная)	–0,067	0,118	–0,101	0,078
Возраст моложе 50 лет	–1,246	0,194	2,372	0,060
Отягощенный семейный анамнез	0,399	0,748	17,252	0,998
Количество родственников с диагнозом РМЖ, РЯ, РПЖ, РПрЖ				
0	–	0,999	–	0,918
1	0,172	0,881	0,891	0,478
2	–18,258	1,000	–17,539	1,000
3	–18,258	1,000	–17,539	1,000
Соответствие семейного анамнеза критериям NCCN	1,424	0,138	2,547	0,043
Наличие первично-множественных опухолей	0,693	0,562	1,819	0,209

предиктором носительства мутации BRCA1 ($p=0,998$). Аналогичные результаты получены для такого потенциального прогностического фактора, как количество родственников с диагнозом РМЖ, РЯ, РПЖ, РПрЖ ($p=0,918$).

Обсуждение

По данным литературы, частота герминальных мутаций BRCA1/2 при РПЖ варьирует от 2 до 8% [20, 21]. Несмотря на низкую встречаемость этих мутаций, интерес к их определению в последние годы существенно вырос, что связано с их предиктивной значимостью в отношении эффективности терапии ингибиторами PARP, производными платины и митомицином С [14–16, 22]. Однако низкая частота носительства мутаций BRCA1/2 при РПЖ заставляет искать способы обогащения тестируемой популяции за счет отбора по каким-либо предсказывающим факторам. Для отбора пациентов с диагнозом РПЖ для генетического тестирования клиницисты чаще всего используют критерии NCCN, согласно которым показаниями к тестированию пациента являются: наличие близкого родственника 1–3 степени родства, страдавшего РМЖ в возрасте до 50 лет или РЯ в любом возрасте, или наличие двух родственников, страдавших РМЖ, РЯ, РПЖ

или РПрЖ при условии суммы баллов по Глиссону не менее 7. Кроме того, все евреи Ашкенази с диагнозом РПЖ должны тестироваться на наличие мутаций BRCA1/2 [19].

Данная работа содержала две задачи: 1) оценить частоту выявления мутаций BRCA1/2 и других генов, кодирующих белки гомологичной рекомбинации ДНК у больных РПЖ в Российской популяции; 2) оценить возможность предсказания риска носительства мутации в этих генах на основе сбора клинических и анамнестических данных.

Согласно полученным данным, частота мутаций BRCA1 составила 4%, что согласуется с частотой мутаций в опубликованных работах, выполненных на Западе, где авторы проводили секвенирование [20]. Результаты данной работы также соответствуют результатам исследования, выполненного на российской популяции под руководством Е. Н. Имянитова [23]. В данном исследовании у 184 пациентов с РПЖ анализировалась только одна нуклеотидная замена в гене BRCA1 (5382insC),

которая была выявлена у двух пациентов (1,3%). Кроме того, у 22 больных анализировалось наличие мутации BRCA26174delT, а в 8 случаях было выполнено секвенирование полной кодирующей последовательности данного гена. Это позволило в одном случае выявить патогенную мутацию BRCA2 (5197_5198delTC).

Если частота выявленных в нашей работе мутаций согласуется с данными других авторов, то их структура существенно отличается. В данном исследовании все четыре мутации выявлены в гене BRCA1 (во всех случаях 5382insC) и ни одной – в гене BRCA2. Однако данные западной литературы указывают, что более половины мутаций BRCA1/2 при РПЖ приходится на ген BRCA2 [9, 14].

Золотым стандартом определения мутаций BRCA1/2 является секвенирование по Сэнгеру [24]. Зачастую в рутинной лабораторной диагностике целесообразно заменить секвенирование по Сэнгеру на более простые и дешевые диагностические тест-системы, основанные на методе ПЦР. Наиболее изученными нозологиями с точки зрения анализа частоты мутаций BRCA1/2 и их спектра являются рак молочной железы и рак яичников. Поэтому диагностические тест-системы для анализа генов BRCA1/2 предназначены для выявления мутаций, наиболее распространенных при данных нозологиях. Поскольку структура мутаций BRCA1/2 при РПЖ в России не определена,

в настоящей работе были использованы диагностические панели, предназначенные для выявления наиболее частых клинически значимых замен в интересующих нас генах, но ориентированные, прежде всего, на рак молочной железы и яичников.

Поскольку в гене BRCA2 с помощью диагностических тест-систем мы не смогли выявить мутации, пациентам в дальнейшем рекомендуется провести секвенирование кодирующих участков данного гена. Стоит также отметить, что точная структура мутаций BRCA2 в российской популяции не известна не только для РПЖ, но и у онкологических пациентов в целом. Единственной работой, посвященной этому вопросу, является исследование AVATAR, выполненное на пациентках РЯ. В исследование было включено 498 пациенток РЯ, для которых выполнили высокопроизводительное секвенирование ДНК нормальных и опухолевых клеток. Суммарно выявлено 23 мутации BRCA2, что составляет 16,5% в структуре всех герминальных мутаций BRCA1/2 [25]. Однако среди мутаций не было ни одной 6174delT или 6997_6998insT, которые включаются в диагностические панели. Поскольку существующие диагностические BRCA1/2-тесты не адаптированы для выявления мутаций у пациентов РПЖ, эти данные еще раз указывают на то, что для анализа частоты и спектра мутаций в генах гомологичной рекомбинации целесообразно использовать высокопроизводительное секвенирование и на основе полученных результатов модифицировать существующие диагностические тест-системы.

Мы провели регрессионный анализ, чтобы определить потенциальные предикторы повышенного риска носительства мутаций в генах белков гомологичной рекомбинации ДНК. Включив в качестве положительного результата теста в регрессионном анализе все выявленные мутации (BRCA1 и CHEK2), мы не получили ни одного фактора, статистически значимо влияющего на риск носительства этих мутаций, в том числе наличие отягощенного семейного анамнеза. Возможная причина этому – отсутствие убедительных данных, что мутации CHEK2 являются

инициирующими событиями в канцерогенезе данного заболевания [26, 27].

Мы также провели регрессионный анализ, включив в качестве положительного результата теста только мутации BRCA1. Регрессионный анализ продемонстрировал, что единственным предиктором носительства герминальной мутации BRCA1 является соответствие критериям NCCN в отношении отягощенного семейного анамнеза. Анализ семейного анамнеза по другим критериям, например без учета таких важных факторов, как гистология опухолей у родственников, возраст развития РМЖ у родственников, степень родства и др., не способен предсказать риск носительства герминальной мутации BRCA1.

Возраст пациента моложе 50 лет обладает определенной корреляцией с риском носительства мутации BRCA1, однако данный фактор не достиг статистической значимости ($p=0,060$), в связи с чем следует с осторожностью относиться к этому предиктору. Данные литературы указывают, что средний возраст диагностирования РПЖ у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 превышает 60 лет и соответствует по этому показателю спорадическому раку [9, 12]. Вероятно, фактор возраста коррелирует с риском носительства мутации BRCA1 в связи с тем, что во всех случаях это была мутация 5382insC. Три из четырех пациентов с этой мутацией оказались моложе 50 лет.

Таким образом, проведенное исследование показало, что критерии отбора NCCN для генетического тестирования являются наилучшим предиктором наличия герминальной мутации BRCA1 у пациентов с РПЖ. Поскольку структура мутаций при РПЖ в российской популяции недостаточно хорошо изучена, в рутинной клинической практике пациентам с РПЖ следует рекомендовать тестирование на наличие мутации BRCA1/2 методом секвенирования.

Работа выполнена в рамках экспериментального государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации при координации ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России.

Информация об авторах:

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

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

Иван С. Абрамов, м. н. с. лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия, e-mail: abriv@bk.ru

Марина А. Емельянова, к. б. н., м. н. с. лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

Татьяна В. Наседкина, д. б. н., проф., в. н. с. лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия, e-mail: nased@biochip.ru

Людмила Н. Любченко, д. м. н., зав. лабораторией клинической онкогенетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: clingen@mail.ru

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

Елена В. Артамонова, д. м. н., в. н. с. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

София Ф. Меньшикова, ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

Сергей А. Тюлядин, д. м. н., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-5-12

For citation: Pokataev I. A., Popova A. S., Abramov I. S., Emelyanova M. A., Nasedkina T. V. et al. Germinal mutations in homologous recombination genes in a population of patients with pancreatic cancer: a single centre experience. *Malignant Tumours* 2018; 3:5–12 (In Russ.)

Germinal mutations in homologous recombination genes in a population of patients with pancreatic cancer: a single centre experience

I. A. Pokataev¹, A. S. Popova¹, I. S. Abramov², M. A. Emelyanova², T. V. Nasedkina², L. N. Lyubchenko¹, I. S. Bazin¹, E. V. Artamonova¹, M. Yu. Fedyanin¹, S. Ph. Menshikova¹, S. A. Tjulandin¹

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

² Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia

Abstract:

Objective. To estimate the frequency of germline mutations in homologous recombination genes in a population of patients with pancreatic cancer and to assess the possibility to predict the risk of mutation carriage based on the clinical and anamnestic data.

Materials and methods. The study included patients diagnosed with pancreatic cancer, blood samples of which were taken to detect clinically significant germline mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, BLM, NBS1, and PALB2 genes. Clinical data and family history data were collected for each patient.

Results. The study included 99 patients. Mutations in BRCA1 gene were detected in 4 % of cases, in CHEK2 gene – in 2 %. No mutations were detected in the BRCA2, as in BLM, NBS1, and PALB2 genes. Localization of primary tumor, presence of distant metastases, stage of disease, family history of malignant neoplasms did not correlate with the risk of BRCA1 mutation ($p>0.05$). The patient's eligibility for NCCN criteria for BRCA1 gene mutation diagnosis proved to be a significant marker of germline mutation presence ($p=0.043$).

Conclusions. NCCN criteria for genetic testing are the best predictor of BRCA1 germline mutation in patients with pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer, germline mutations, homologous recombination genes, BRCA1, BRCA2, polymerase chain reaction

Information about the authors:

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

Anna S. Popova, PhD-student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: annpopova93@gmail.com

Ivan S. Abramov, Junior Researcher, Laboratory of Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: abriv@bk.ru

Marina A. Emelyanova, PhD Biol, Junior Researcher, Laboratory of Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia,

Tatyana V. Nasedkina, DSc Biol, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia, e-mail: nased@biochip.ru

Lyudmila N. Lyubchenko, DSc Med, Head of the Laboratory of Clinical Oncogenetics, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: clingen@mail.ru

Igor S. Bazin, MD, DSc Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: igorbazin@gmail.com

Elena V. Artamonova, MD, DSc Med, Leading Researcher, Department of Outpatient Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

Sophiya Ph. Menshikova, medical resident, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

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

Литература • References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / По ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu (The state of oncological care for the population of Russia in 2016). Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (eds.) Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU NMITS radiologii Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. Stathis A., Moore M. J. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010. Vol. 7. No. 3. P. 163–172.
3. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouche O., Guimbaud R., Becouarn Y. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England J. Medicine*. 2011. Vol. 364. No. 19. P. 1817–1825.
4. Von Hoff D. D., Ervin T., Arena F. P., Chiorean E. G., Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England J. Medicine*. 2013. Vol. 369. No. 18. P. 1691–1703.
5. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer J. Clinicians*. Vol. 67. P. 7–30.
6. Kleeff J., Korc M., Apte M., La Vecchia C., Johnson C. D., Biankin A. V. et al. Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. Vol. 2. P. 16022.
7. Noone A. M., Cronin K. A., Altekruse S. F., Howlader N., Lewis D. R., Petkov V. I., Penberthy L. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017. Vol. 26. P. 632–641.
8. Waddell N., Pajic M., Patch A. M., Chang D. K., Kassahn K. S., Bailey P. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015. Vol. 518. No. 7540. P. 495–501.
9. Holter S., Borgida A., Dodd A., Grant R., Semotiuk K., Hedley D. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J. Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33. No. 28. P. 3124–3129.
10. Luo G., Lu Y., Jin K., Cheng H., Guo M., Liu Z. et al. Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015. Vol. 15. No. 10. P. 1223–1231.
11. Becker A. E., Hernandez Y. G., Frucht H., Lucas A. L. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J. Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20. No. 32. P. 11182–11198.

12. Lucas A. L., Shakya R., Lipsyc M. D., Mitchel E. B., Kumar S., Hwang C. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clinical Cancer Research*. 2013. Vol. 19. No. 13. P. 3396–3403.
13. Murphy K. M., Brune K. A., Griffin C., Sollenberger J. E., Petersen G. M., Bansal R. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17 %. *Cancer Research*. 2002. Vol. 62. No. 13. P. 3789–3793.
14. Lowery M. A., Kelsen D. P., Stadler Z. K., Kenneth H. Y., Janjigian Y. Y., Ludwig E. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *The Oncologist*. 2011. Vol. 16. No. 10. P. 1397–1402.
15. Blair A. B., Groot V. P., Gemenetzi G., Wei J., Cameron J. L., Weiss M. J. BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J. American College of Surgeons*. 2018. Vol. 226. No. 4. P. 630–637.
16. Golan T., Kanji Z. S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *British J. Cancer*. 2014. Vol. 111. No. 6. P. 1132–1138.
17. Наседкина Т.В., Громыко О.Е., Емельянова М.А., Игнатова Е.О., Казубская Т.П., Портной С.М., Заседателев А.С., Любченко Л.Н. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы. Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 2. С. 243–250. [Nasedkina T.V., Gromyko O.E., Emel'yanova M.A., Ignatova E.O., Kazubskaya T.P., Portnoi S.M., Zasedatelev A.S., Lyubchenko L.N. Opredelenie germinal'nykh mutatsii v genakh BRCA1, BRCA2 i CHEK2 s ispol'zovaniem biochipov u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy (Determination of germinal mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes using biochips in patients with breast cancer). *Molekulyarnaya biologiya*. 2014. Vol. 48. No. 2. P. 243–250 (In Russ.)].
18. Prokofyeva D., Bogdanova N., Bermisheva M., Zinnatullina G., Hillemanns P., Khusnutdinova E. et al. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clinical Genetics*. 2012. Vol. 82. No. 1. P. 100–101.
19. Daly M. B., Pilarski R., Berry M., Buys S. S., Farmer M., Friedman S. et al. NCCN Guidelines Insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2018. *J. National Comprehensive Cancer Network*. 2018.
20. Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A. et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J. Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35. No. 30. P. 3382–3390.
21. Lowery M. A., Wong W., Jordan E. J., Lee J. W., Kemel Y., Vijai J. et al. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. *JNCI: J. National Cancer Institute*. 2018. Vol. 110. No. 10.
22. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R. K., Audeh M. W., Friedlander M., Balmana J. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J. Clinical Oncology*. 2014. Vol. 33. No. 3. P. 244–250.
23. Кашинцев А.А., Янус Г.А., Коханенко Н.Ю., Моисеенко В.М., Ханевич М.Д., Роман Л.Д. и др. Встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013. Т. 5. № 59. [Kashintsev A. A., Yanus G. A., Kokhanenko N. Yu., Moiseenko V. M., Khanevich M. D., Roman L. D. et al. Vstrechaemost' mutatsii v genakh BRCA1 i BRCA2 u bol'nykh rakom podzheludochnoi zhelezy (The occurrence of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in patients with pancreatic cancer). *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2013. Vol. 5. No. 59 (In Russ.)].
24. Wallace A. J. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. *European J. Human Genetics*. 2016. Vol. 24. No. S1. P. S10.
25. Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L., Filipenko M., Imyaninov E. et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *AACR 2018 Proceedings*. Abstracts 1–3027. No. 1241.
26. Bartsch D. K., Krysewski K., Sina-Frey M., Fendrich V., Rieder H., Langer P. Low frequency of CHEK2 mutations in familial pancreatic cancer. *Familial Cancer*. 2006. Vol. 5. No. 4. P. 305–308.
27. Dudley B., Karloski E., Monzon F. A., Singhi A. D., Lincoln S. E., Bahary N., Brand R. E. Germline mutation prevalence in individuals with pancreatic cancer and a history of previous malignancy. *Cancer*. 2018. Vol. 124. No. 8. P. 1691–1700.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20

Цитирование: Коломейцева А. А., Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Емельянова Г. С., Иванов А. М. и др. Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Особенности современной классификации, диагностики и лечения // Злокачественные опухоли 2018; 3:13–20

Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Особенности современной классификации, диагностики и лечения

А. А. Коломейцева¹, В. А. Горбунова¹, Н. Ф. Орел², Г. С. Емельянова³, А. М. Иванов¹, А. С. Одинцова¹, А. А. Феденко¹

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) – гетерогенная группа редких злокачественных опухолей, большинство из которых характеризуются агрессивным течением, склонностью к быстрому метастазированию и неблагоприятным прогнозом даже при локализованных стадиях болезни. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла уточнения в классификацию НЭН поджелудочной железы, выделив в самостоятельную группу высокодифференцированные панкреатические НЭО G3 (панНЭО G3) с индексом пролиферативной активности Ki-67 >20%. Верхний пороговый уровень Ki-67 в этой группе точно не установлен. Обычно он составляет 55%.

Низкодифференцированные панкреатические НЭН высокой степени злокачественности определены термином «панкреатический нейроэндокринный рак» (панНЭР G3). Несмотря на то что категория НЭО G3 официально принята только для панкреатических НЭН, многие специалисты по лечению НЭО применяют этот термин для всех высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ с индексом пролиферации Ki-67 в диапазоне с 20 до 55%. Клиническое поведение и терапевтические подходы при распространенных НЭО G3 и НЭР G3 ЖКТ и ПЖ отличаются. Основой лечения НЭР является химиотерапия комбинацией цитостатических препаратов этопозиды и производных платины. Во второй линии могут использоваться режимы на основе иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов, темозоломида. Режимы химиотерапии на основе темозоломида, а также таргетная терапия являются более предпочтительными в качестве первой линии терапии для больных высокодифференцированными НЭО G3. Применение платиносодержащих режимов химиотерапии оправдано в случае неэффективности предшествующей терапии. Дальнейшие клинические исследования с включением большего количества пациентов позволяют определить оптимальную тактику лечения этой категории больных.

Ключевые слова: нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринные опухоли G3, нейроэндокринный рак, индекс пролиферативной активности Ki67

Введение

Низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) представляют собой гетерогенную группу редких злокачественных опухолей, большинство из которых характеризуются агрессивным течением, склонностью к быстрому метастазированию и неблагоприятным прогнозом даже при локализованных стадиях болезни.

Заболеваемость низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ довольно трудно анализировать, так как большинство канцер-регистров, включающих нейроэндокринные опухоли (НЭО), не содержат информацию о степени дифференцировки опухоли. Однако доступные для анализа эпидемиологические данные свидетельствуют о чрезвычайной редкости этих новообразований. Так, за-

болеваемость низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ в Нидерландах составляет 0,54 на 100 000. Анализ базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results) свидетельствует о показателе заболеваемости колоректальным нейроэндокринным раком 0,2 на 100 000 человек в год [1, 2].

Особенности современной классификации

В 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята классификация НЭН ЖКТ и ПЖ на основании степени злокачественности (Grade), которая складывается из индексов пролиферативной и митотической активности опухолевых клеток [3]. Согласно классификации были выделены высокодифференцированные НЭО (низкой G1 и промежуточной G2 степени злокачественности) и низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭР) G3 (табл. 1).

Классификация НЭН ЖКТ и ПЖ по степени злокачественности имеет важное прогностическое значение, подтвержденное рядом исследований [4–8]. В одно из них было включено 425 больных НЭО ПЖ. Пятилетняя выживаемость для опухолей низкой, средней и высокой степени злокачественности составила 75, 62 и 7% соответственно ($p < 0,001$) [6].

В 2017 г. ВОЗ внесла уточнения в классификацию НЭН ПЖ.

Примерно в 40% случаев нейроэндокринные новообразования низкой степени дифференцировки состоят не только из эндокринных клеток, но также из клеток аденокарциномы, перстневидноклеточного или, реже, плоскоклеточного рака. Если каждый из компонентов составляет не менее 30% клеток опухоли, новая классификация определяет их как смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные новообразования (MiNEN) [9]. В более ранней классификации ВОЗ 2010 г. эти опухоли определялись термином «смешанная аденонейроэндокринная карцинома» (MANEC) [10].

Ряд исследований, основанных на изучении прежде всего панкреатических НЭН (панНЭН), поставили под сомнение тот факт, что низкая степень дифференцировки опухоли и высокая степень злокачественности являются эквивалентными понятиями.

Существует небольшая группа пациентов, у которых опухоль при морфологическом исследовании выглядит как высокодифференцированная с менее чем 20 митозами в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ), но при этом индекс пролиферации Ki-67 составляет $>20\%$. Верхний пороговый уровень Ki-67 в этой группе точно не установлен. Обычно он не превышает 55%. В обновленной классификации ВОЗ 2017 г. эти опухоли обозначены как панкреатические НЭО G3 (панНЭО G3). Низкодифференцированные панкреатические НЭН высокой степени злокачественности определены термином «панкреатический нейроэндокринный рак G3» (панНЭР G3) [11–14] (табл. 2).

Несмотря на то что категория НЭО G3 официально принята только для панкреатических НЭН, многие специалисты по лечению НЭО считают целесообразным применять этот термин для всех высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ с индексом пролиферативной активности Ki-67 в диапазоне с 20 до 55% [12, 13].

В литературе имеются ограниченные данные, позволяющие оценить частоту истинных НЭО G3 относительно низкодифференцированных НЭР. В исследовании PRONET из 1340 вновь диагностированных НЭН 104 опухолевых образца были классифицированы как G3, из которых 21 образец (20%) был представлен высоко- или умеренно дифференцированными опухолями [15]. Вероятность выявления НЭО G3 возрастает, когда индекс пролиферации Ki-67 в опухоли составляет от 20 до 55%, выявляется экспрессия рецепторов соматостатина и первичная опухоль локализуется в поджелудочной железе.

Таблица 1. Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ по степени злокачественности 2010 г.

Grade	Митотический индекс (в 10 РПЗ)	Индекс Ki67 (%)
G1	<2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

РПЗ – репрезентативные поля зрения

Таблица 2. Стадирование панкреатических НЭН по степени злокачественности согласно классификации ВОЗ 2017 г.

Степень дифференцировки Grade	Митотический индекс (в 10 РПЗ)	Индекс Ki67 (%)
Высокодифференцированные панНЭН (панНЭО)		
панНЭО G1	<2	≤ 2
панНЭО G2	2–20	3–20
панНЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные панНЭН (панНЭР)		
панНЭР G3	>20	>20
Мелкоклеточный вариант	–	–
Крупноклеточный вариант	–	–
Смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные новообразования		

Низкодифференцированные НЭН ЖКТ и ПЖ высокой степени злокачественности – это агрессивные опухоли с плохим прогнозом течения и исхода болезни. Они делятся на крупноклеточный и мелкоклеточный подтипы.

Большинство исследователей сходятся во мнении об отсутствии разницы в прогнозе заболевания между крупноклеточными и мелкоклеточными опухолями ЖКТ и ПЖ, однако результаты анализа данных крупного голландского онкологического регистра показали лучшую выживаемость для пациентов с крупноклеточным подтипом опухоли [16].

По морфологической картине, биологическому поведению и ответу на противоопухолевую лекарственную терапию низкодифференцированные НЭН внелегочных локализаций зачастую сравнивают с НЭР легкого [17]. Тем не менее для НЭР легочной локализации наиболее характерными чертами, отличающими его от низкодифференцированных НЭН других локализаций, являются прямая связь с курением и частое метастазирование в головной мозг [18–20].

Клиническое течение

Клиническое течение низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ обусловлено множеством факторов: локализацией первичной опухоли, наличием метастазов, иммуноморфологическими особенностями опухоли. Наиболее

часто НЭР пищеварительного тракта локализуются в пищеводе, желудке, поджелудочной железе, дистальных отделах толстой кишки [21–23]. Для НЭО G3 первоисточником опухоли, как правило, является поджелудочная железа [24].

Практически все НЭР ЖКТ и ПЖ являются функционально неактивными опухолями, так как они не секреторуют биологически активные вещества, присущие высокодифференцированным НЭН [25]. Клиническая картина наиболее часто представлена как общими симптомами, связанными с наличием опухолевого процесса в организме (снижение массы тела, слабость, отсутствие аппетита, болевой синдром), так и специфическими, связанными с локализацией опухолевых очагов в организме (мелена, наличие крови в каловых массах, тошнота, рвота, признаки желтухи или кишечной непроходимости).

Начальные клинические проявления, обусловленные локализованной болезнью, неотличимы от других опухолей, возникающих в том же месте. Например, мелкоклеточный рак пищевода обычно характеризуется прогрессирующей дисфагией, потерей веса. При локализации опухоли в прямой кишке пациента беспокоят выделения слизи и крови с каловыми массами, вздутие живота, чувство переполненного кишечника, запоры. У большинства пациентов на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы [26, 27].

Клиническое поведение НЭО G3 несколько хуже, чем высокодифференцированных НЭН G2, но при этом лучше, чем НЭР. Продолжительность жизни пациентов с распространенными НЭО G3 более чем в два раза выше, чем у пациентов с НЭР (40 и 17 мес. соответственно) [28].

Особенности диагностики

Для определения нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток используется иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на синаптофизин и хромогранин А (ХГА). Большинство НЭР ЖКТ и ПЖ характеризуются позитивным окрашиванием на оба маркера, однако окрашивание на ХГА может быть сниженным или вовсе отсутствовать [29–31]. Диагностическая ценность таких нейроэндокринных маркеров, как мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56, нейронспецифическая енолаза (NSE) и белковый продукт гена 9.5 (PGP 9.5), является менее достоверной из-за их низкой специфичности [31].

ИГХ-анализ помогает в дифференциальной диагностике НЭР от НЭО G3. Так, при панНЭО G3 примерно в половине случаев определяется потеря белковой экспрессии DAXX и ATRX подобно панНЭО G1 и G2, тогда как потеря экспрессии Rb или аномальная экспрессия p53 говорит в пользу НЭР [32].

Для определения распространенности опухолевого процесса используют лучевые методы диагностики – КТ

и/или МРТ с внутривенным контрастированием, как правило, включающие исследование органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является высокоинформативным диагностическим методом при низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ. Исследование головного мозга рекомендовано только при наличии неврологической симптоматики.

Диагностические исследования с тропными к рецепторам соматостатина препаратами не рекомендованы, так как в большинстве случаев их экспрессия в опухоли отсутствует. Однако эти исследования могут быть полезными при НЭО G3 [33].

Лечение

Так как проведение проспективных исследований при низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ затруднительно ввиду редкости патологии, рекомендации по лечебной тактике основаны на ретроспективных наблюдениях и рекомендациях по лечению мелкоклеточного рака легкого.

Хирургический метод лечения может быть применим только при локализованных стадиях опухолевого процесса. Однако в большинстве случаев используется комбинированный подход с применением платиносодержащих режимов химиотерапии как для ранних, так и для диссеминированных форм болезни.

Для локализованных опухолей рекомендовано хирургическое удаление первичного очага с последующими четырьмя или шестью курсами адъювантной химиотерапии комбинацией этопозида и производных платины [33].

Исключением являются низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли пищевода, когда даже при локализованном опухолевом процессе рекомендовано проведение химиолучевого лечения. Так, в одном из исследований, включившем 199 больных мелкоклеточным раком пищевода, было показано, что продолжительность жизни пациентов, получающих системную терапию в комбинации с локальными методами лечебного воздействия, была значительно лучше, чем у тех, кому проводили только локальное лечение первичной опухоли (20 и 5 мес. соответственно) [34]. В другом обзоре, включившем 127 пациентов с локализованными стадиями мелкоклеточного рака пищевода, медиана общей выживаемости была выше у пациентов, получивших химиолучевое лечение, в сравнении с больными, которым проводилось хирургическое лечение в комбинации с химиотерапией (трехлетняя выживаемость – 50 против 24%) [35].

Кроме того, под сомнение ставится и целесообразность хирургического удаления первичного очага при локализованном мелкоклеточном раке прямой кишки, так как его применение, по данным немногочисленных исследований, не улучшает отдаленные результаты лечения [36, 37].

По аналогии с мелкоклеточным раком легкого химиолучевое лечение применяется при местнораспространенном низкодифференцированном НЭР ЖКТ и ПЖ. Этот подход может быть как самостоятельным методом лечения, так и частью комплексного лечения в качестве неоадьювантной терапии с последующим применением хирургического лечения.

При исходно диссеминированных низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ важно своевременное начало системной терапии. Как правило, назначается комбинация цитостатических препаратов этопозид и производных платины – цисплатина или карбоплатина (при наличии противопоказаний к цисплатину). Обычно проводится четыре или шесть курсов химиотерапии. В том случае, если у пациента отмечается нарастающая положительная динамика после шести курсов при удовлетворительной переносимости, допускается продолжение терапии до достижения максимального противоопухолевого ответа. Частота объективного ответа при применении этой схемы химиотерапии в исследованиях варьирует от 30 до 50%, медиана выживаемости без прогрессирования – от 4 до 6 мес., медиана продолжительности жизни – 11 мес. [38–41].

В том случае, если прогрессирование болезни наступает через 3–6 мес. после завершения первой линии химиотерапии, опухоль считается платиночувствительной и возможен возврат к схеме с производными платины. В случае платинорезистентного рецидива четких рекомендаций по поводу схем последующей химиотерапии не существует. Могут использоваться режимы на основе иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов, темозоломида.

Комбинация иринотекана с цисплатином при низкодифференцированных НЭР ЖКТ и ПЖ может быть альтернативой схеме «этопозид/производное платины» [42]. И хотя прямого сравнения двух режимов не проводилось, в ретроспективном анализе, представленном исследователями из Японии, включившем 258 больных НЭР ЖКТ и ПЖ, было показано превосходство схемы «иринотекан/цисплатин» над аналогичной схемой с этопозидом по частоте объективного ответа и медиане общей выживаемости (50 и 28%, 13 и 7,3 мес. соответственно). Однако режим химиотерапии не являлся в этом исследовании независимым предиктивным фактором выживаемости [43]. В Японии продолжается исследование, сравнивающее эффективность этих режимов химиотерапии при распространенном МРЛ в первой линии лечения [44].

Комбинация иринотекана с 5-фторурацилом может рассматриваться в качестве терапии второй линии при платинорезистентных опухолях, демонстрируя частоту объективного ответа около 30% и медиану ВБП – 4 мес. [45, 46].

Эффективность темозоломида как в комбинации с капецитабином, так и в монотерапии весьма умеренная, в связи с чем препарат может применяться во второй и по-

следующих линиях лечения низкодифференцированных НЭН ЖКТ и ПЖ [47].

Оксалиплатинсодержащие схемы химиотерапии (FOLFOX) также могут применяться при прогрессирующих на первой линии лечения НЭР ЖКТ и ПЖ, демонстрируя в исследованиях частоту объективного ответа от 16 до 29% и медиану выживаемости без прогрессирования – от 2,9 до 4,5 мес. [26, 48].

Терапевтические подходы при НЭО G3 до конца не определены и требуют дальнейших исследований в этом направлении. Однако уже сейчас можно выделить основные отличия от таковых при НЭН высокой степени злокачественности.

При локализованных стадиях предпочтение отдается хирургическим методам лечения [49, 50].

Выбор лечебной тактики распространенных НЭО G3 зависит от многих факторов: пролиферативной активности опухоли, распространенности опухолевого процесса, скорости прогрессирования болезни, наличия в опухоли рецепторов соматостатина.

В отличие от НЭР ЖКТ и ПЖ, высокодифференцированные НЭО G3 малочувствительны к лекарственной комбинации этопозид и платиновых производных.

В большом ретроспективном исследовании, включившем 252 пациента, ЧОО на химиотерапию EP составила 42% для больных с индексом пролиферации $Ki67 \geq 50\%$ и 15% – для больных с $Ki67 < 50\%$ [41].

В другом исследовании, включавшем 125 пациентов с распространенными низкодифференцированными НЭН ЖКТ и ПЖ, у 12 больных была выявлена НЭО G3. Все пациенты в первой линии лечения получали этопозид в комбинации с производными платины. ЧОО у больных НЭК и НЭО G3 составила 35 и 17%, частота контроля болезни – 68 и 33% соответственно. Однако медиана общей выживаемости в группе с низкодифференцированными карциномами составила 16,4 мес., а в группе с высокодифференцированными НЭО G3 – не достигнута [12].

Режимы химиотерапии на основе темозоломида и других алкилирующих соединений, а также таргетная терапия являются более предпочтительными для больных с высокодифференцированными НЭО G3. Так, в один небольшой ретроспективный анализ было включено 15 больных панНЭО G3 (медиана $Ki67$ – 30%), прогрессирующих после терапии первой линии. Медиана ВБП составила 6 мес., медиана ОВ с момента начала лечения эверолимусом – 28 мес., у 40% пациентов наблюдалась стабилизация болезни в течение 12 мес. [51].

Заключение

За последнее десятилетие произошел значительный скачок в понимании биологии опухолевого роста нейроэндокринных новообразований. В большинстве своем

низкодифференцированные НЭН ЖКТ и ПЖ – это опухоли с высокостепенным потенциалом, быстрым ростом, обширными зонами метастазирования и неблагоприятным прогнозом. Однако расширение знаний в области морфологических и иммуногистохимических особенностей низкодифференцированных нейроэндокринных новообразований, особенностей клинического поведения, ответа на противоопухолевую лекарственную терапию и исхода заболевания позволило выделить небольшую группу НЭО G3, происходящих из поджелудочной железы, которые морфологически сходны с высокодифференцированными НЭО, имеют более благоприятное клиническое течение и малочувствительны к платиносодержащей химиотерапии. При этом продолжительность жизни боль-

ных диссеминированными НЭО G3 значимо лучше, чем пациентов с НЭР G3. Оптимальный режим химиотерапии первой линии местнораспространенных и метастатических НЭО G3 остается предметом дискуссий. Однако очевидно, что применение режимов на основе препаратов платины оправдано только в случае прогрессирования болезни и неэффективности предшествующей терапии.

Дальнейшие клинические исследования с включением большего количества пациентов позволят определить оптимальную тактику лечения, а также выработать алгоритм первой и последующих линий терапии этой категории больных.

Информация об авторах:

Алина А. Коломейцева, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: almed2002@mail.ru

Вера А. Горбунова, д.м.н., проф., в.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Надежда Ф. Орел, д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Галина С. Емельянова, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: docgalina@mail.ru

Алексей М. Иванов, аспирант отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: doc-ivanov@bk.ru

Анастасия С. Одинцова, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Александр А. Феденко, д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedenko@eesg.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-13-20

For citation: Kolomeytseva A. A., Gorbunova V. A., Orel N. F., Emelianova G. S., Ivanov A. M. et al. High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Modern classification, diagnostics and treatment. Malignant Tumours 2018; 3:13–20 (In Russ.)

High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Modern classification, diagnostics and treatment

A. A. Kolomeytseva¹, V. A. Gorbunova¹, N. F. Orel², G. S. Emelianova³, A. M. Ivanov¹, A. S. Odintsova¹, A. A. Fedenko¹

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract: Poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs) are rare malignancies, most of which are characterized by aggressiveness, a tendency to rapid metastasis and an unfavorable prognosis even when localized.

In 2017 World Health Organization (WHO) updated classification of GEP NENs and recognized the category of well-differentiated pancreatic NET G3, associated with Ki-67 index usually over 20%. The upper level of Ki-67 is not defined. Usually it is 55%. High-grade poorly differentiated pancreatic NENs are defined as pancreatic neuroendocrine carcinomas (panNECs). Although the NET G3 category is recognized for pancreatic neuroendocrine neoplasms only, many specialists consider it reasonable to apply this term to all well-differentiated GEP NETs with Ki-67 index in the 20 to 55 percent range.

Clinical behavior and therapeutic approaches for advanced GEP NECs and NETs G3 are different. Standard palliative chemotherapy for GEP NECs consists of cisplatin or carboplatin combined with etoposide. The second-line regimens include irinotecan-, oxaliplatin, fluoropyrimidine- and temozolomide-based regimens. Temozolomide-based chemotherapy regimens, as well as targeted therapy are more preferable as first line therapy for patients with NETs G3. The platinum-based chemotherapy regimens are considered at the time of disease progression. Further clinical studies with the inclusion of much more patients will determine the optimal treatment strategy for this category of patients.

Keywords: neuroendocrine neoplasms, neuroendocrine tumors G3, neuroendocrine carcinoma, proliferative index Ki67

Information about the authors:

Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD Med, Senior Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: almed2002@mail.ru

Vera A. Gorbunova, MD, DSc Med, Professor, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: veragorbunova@mail

Nadezhda F. Orel, MD, DSc Med, Professor, Oncology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Galina S. Emelianova, MD, PhD Med, Assistant, Oncology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: docgalina@mail.ru

Alexey M. Ivanov, Postgraduate student, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: doc-ivanov@bk.ru

Anastasia S. Odintsova, MD, PhD Med, Oncologist, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Alexander A. Fedenko, MD, DSc Med, Head of the Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: fedenko@eesg.ru

Литература • References

1. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuisen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49. P. 1975.
2. Kang H., O'Connell J.B., Leonardi M. J. et al. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2007. Vol. 22. P. 183.
3. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / Под ред. проф. В. А. Горбуновой. Москва, 2015. 34 с. [Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya. (Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment). ed. V. A. Gorbunova. Moscow, 2015. 34 p. (In Russ.)].
4. Jann H., Roll S., Couvelard A. et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 3332–3341.
5. La Rosa S., Inzani F., Vanoli A. et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum. Pathol.* 2011. Vol. 42. P. 1373.
6. Strosberg J. R., Cheema A., Weber J. et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3044.
7. Dolcetta-Capuzzo A., Villa V., Albarello L. et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer*. 2013. Vol. 119. P. 36.
8. Strosberg J. R., Weber J. M., Feldman M. et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 420

9. La Rosa S., Sessa F., Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2016. Vol. 27. P. 284.
10. Rindi G., Arnold R., Bosman F. T. et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification Tumours of the Digestive System, 4th ed*, Bosman T. F., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. (Eds). Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010. P. 13.
11. Scoazec J. Y., Couvelard A., Monges G. et al. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: myth or reality? The PRONET Study Group (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4129. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/100442-114>.
12. Heetfeld M., Chougnet C. N., Olsen I. H. et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015. Vol. 22. P. 657.
13. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist.* 2016. Vol. 21. P. 1191.
14. Делекторская В. В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (всемирная организация здравоохранения, 2017) // Успехи молекулярной онкологии. 2017. № 3(4). С. 104–108. [Delektorskaya V. V. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Advances in molecular oncology.* 2017. Vol. 3(4). P. 104–108 (In Russ.).]
15. Scoazec J. Y., Couvelard A., Monges G. et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey Among French Pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology.* 2017. Vol. 105(1). P. 67–76. Epub 2016 Jul 21.
16. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49. P. 1975.
17. Walenkamp A. M., Sonke G. S., Sleijfer D. T. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35. P. 228.
18. Brennan S. M., Gregory D. L., Stillie A. et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 888.
19. Terashima T., Morizane C., Hiraoka N. et al. Comparison of chemotherapeutic treatment outcomes of advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2012. Vol. 96(4). P. 324–332. Epub 2012 Aug 28.
20. Conte B., George B., Overman M. et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin. Colorectal Cancer.* 2016. Vol. 15(2). P. e1–e7. Epub 2015 Dec 29.
21. Dasari A., Mehta K., Byers L. A. et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer.* 2018. Vol. 124. P. 807.
22. Sorbye H., Welin S., Langer S. W. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 152.
23. Brenner B., Tang L. H., Shia J. et al. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin. Oncol.* 2007. Vol. 34. P. 43.
24. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist.* 2016. Vol. 21. P. 1191.
25. Walter T., Tougeron D., Baudin E. et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 79. P. 158.
26. SEER Stat Database: Incidence — SEER9 Regs Research Data, November 2011 submission (1973–2010). Bethesda, MD: National Cancer Institute, Cancer Statistics Branch, 2013. <http://www.seer.cancer.gov>.
27. Klimstra D. S., Modlin I. R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 707.
28. Vélazoudom-Céphise F. L., Duviard P., Foucan L. et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr. Relat. Cancer.* 2013. Vol. 20. P. 649.
29. Maru D. M., Khurana H., Rashid A. et al. Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of highgrade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. P. 1404.
30. Делекторская В. В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Успехи молекулярной онкологии. 2016. № 3(3). С. 56–66. [Delektorskaya V. V. Morphological classification of digestive neuroendocrine neoplasms: the current concepts and controversies. *Advances in molecular oncology.* 2016. Vol. 3(3). P. 56–66 (In Russ.).]

31. Tang L. H., Basturk O., Sue J. J., Klimstra D. S. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. Vol. 40. P. 1192.
32. Raj N., Valentino E., Capanu M. et al. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology: Well Differentiated Versus Poorly Differentiated. *Pancreas.* 2017. Vol. 46. P. 296.
33. Strosberg J. R., Coppola D., Klimstra D. S. et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 799
34. Casas F., Ferrer F., Farrús B. et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer.* 1997. Vol. 80. P. 1366.
35. Meng M. B., Zaorsky N. G., Jiang C. et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106. P. 317
36. Shafqat H., Ali S., Salhab M., Olszewski A. J. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis. Colon. Rectum.* 2015. Vol. 58. P. 294.
37. Smith J. D., Reidy D. L., Goodman K. A. et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. P. 2956.
38. Mitry E., Baudin E., Ducreux M. et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 81. P. 1351.
39. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103(2). P. 172–185
40. Fazio N., Spada F., Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treat. Rev.* 2013. Vol. 39. P. 270.
41. Sorbye H., Welin S., Langer S. W. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24(1). P. 152–160.
42. Okita N. T., Kato K., Takahara D. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer.* 2011. Vol. 14. P. 161.
43. Yamaguchi T., Machida N., Morizane C. et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci.* 2014. Vol. 105. P. 1176.
44. Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Etoposide Plus Cisplatin for Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. *U.S. National Library of Medicine.* <http://www.clinicaltrials.gov>.
45. Hentz O., Hammel P., Couvelard A. et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19. P. 751.
46. Walter T., Tougeron D., Baudin E. et al. Poorly differentiated gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 79. P. 158.
47. Olsen I. H., Sorensen J. B., Federspiel B. et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *Scientific. World. J.* 2012. Vol. 2012. P. 170496.
48. Hadoux J., Malka D., Planchard D. et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015. Vol. 22. P. 289.
49. Sharpe S. M., In H., Winchester D. J. et al. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 19. P. 117.
50. Haugvik S. P., Kaemmerer D., Gaujoux S. et al. Pathology and Surgical Treatment of High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: an Evolving Landscape. *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18. P. 28.
51. Panzuto F., Rinzivillo M., Spada F. et al. Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas.* 2017. Vol. 46 (3). P. 302–305.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30

Цитирование: Румянцев А. А., Покатаев И. А., Федянин М. Ю., Тюляндина А. С., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией // Злокачественные опухоли 2018; 3:21–30

Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией

А. А. Румянцев, И. А. Покатаев, М. Ю. Федянин, А. С. Тюляндина, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин

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

Резюме: Тошнота и рвота (ТиР), развивающаяся на фоне химиотерапии, оказывает значимое влияние на повседневную жизнь онкологических пациентов, снижая ее качество. В данной статье проведен анализ современных рекомендаций по лечению и профилактике ТиР, а также данных об эффективности трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, являющихся стандартом поддерживающей терапии у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. Подробно рассмотрены данные о различных аспектах применения нейролептика оланзапина – экономически доступного, мощного и безопасного средства профилактики и лечения ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии. Оценены перспективные направления изучения данного препарата в онкологической практике, а также препятствия, мешающие его внедрению в рутинную клиническую практику российских онкологов.

Ключевые слова: тошнота, рвота, химиотерапия, тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, оланзапин, апрепитант

Введение

Тошнота и рвота (ТиР), индуцированная химиотерапией, может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни онкологических пациентов, снижать их приверженность к лечению и ухудшать его эффективность. Выраженная ТиР может приводить к нарушению питания и водно-электролитного баланса, что представляет непосредственную угрозу жизни. До появления современных антиэметогенных препаратов ТиР были одними из наиболее «грозных» осложнений химиотерапии с точки зрения пациентов [1]. Применяемые в настоящее время режимы противорвотной терапии позволили значительно уменьшить риск данных осложнений, однако эта проблема до конца не решена.

Профилактика ТиР позволяет сохранить качество жизни пациентов и минимизировать риск появления так называемой «рвоты ожидания», связанной с предшествующим негативным опытом пациентов. В настоящей статье мы провели анализ современных подходов к проведению оптимальной профилактики ТиР, связанной с химиотерапией, и проанализировали перспективные направления развития в данной области.

Определение эметогенного потенциала отдельных препаратов и режимов химиотерапии

Выбор режима противорвотной терапии должен основываться на эметогенном потенциале планируемого лече-

ния. Противоопухолевые препараты разделяются на четыре класса: высоко-, умеренно, низко- и минимальноэметогенные [2, 3]. Риск ТиР при использовании препаратов данных классов в отсутствие адекватной профилактики составляет >90, 30–90, 10–30 и <10% соответственно. Такое разделение было впервые предложено Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) с соавторами в 1997 г., эта классификация широко используется в настоящее время [4].

На сегодняшний день к высокоэметогенным относят режимы, содержащие цисплатин, карбоплатин (в дозе $AUC \geq 4$), доксорубин (≥ 60 мг/м²), эпирубин (≥ 90 мг/м²), циклофосфамид (>1500 мг/м²), ифосфамид (≥ 2 г/м² за одно введение), кармустин (>250 мг/м²), дакарбазин, мехлорэтамин, стрептозоцин. Их применение требует использования многокомпонентных схем профилактики ТиР с включением антагонистов NK₁- и 5-HT₃-рецепторов, глюкокортикостероидов [3].

Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) предложил алгоритм оценки эметогенности неклассифицированных многокомпонентных режимов химиотерапии. Для расчета риска ТиР используются данные об эметогенном потенциале каждого из компонентов режима химиотерапии. Применяются следующие правила [4]:

- Наличие в составе режима химиотерапии хотя бы одного высокоэметогенного препарата предполагает высокую эметогенность всего режима лечения.
- Каждый умеренно эметогенный препарат (30–90% риска развития ТиР), входящий в состав режима, увеличивает его общую эметогенность на один уровень.
- Наличие одного или более низкоэметогенного препарата (10–30%) в составе режима лечения повышает его эметогенность суммарно на один уровень.

- Препараты с минимальным эметогенным потенциалом (<10% риска развития ТиР в отсутствие профилактики) не учитываются при расчете.

В качестве примера приведем режимы химиотерапии FOLFIRINOX/FOLFOXIRI. В их состав входят фторурацил (низкий эметогенный потенциал, 10–30%), кальция фоллинат, оксалиплатин (умеренный эметогенный потенциал, 30–90%) и иринотекан (умеренный эметогенный потенциал, 30–90%). В соответствии с классификацией наличие в составе этого режима химиотерапии двух умеренно эметогенных препаратов и одного низкоэметогенного позволяет оценить общую эметогенность режима как высокую.

Помимо этого, необходимо учитывать существование ряда индивидуальных факторов, ассоциированных с повышением риска ТиР на фоне химиотерапии. К наиболее изученным из них относятся пол, возраст, наличие в анамнезе ТиР на фоне ранее проводимой химиотерапии [5]. Риск также выше у пациентов, не употребляющих алкоголь. Результаты некоторых исследований показали, что риск ТиР на фоне химиотерапии у женщин приблизительно в два раза выше, чем у мужчин [6]. Возраст ≥ 55 –60 лет, а также анамнез злоупотребления алкоголем оказывают протективный эффект. Отметим, что принятая в настоящее время классификация Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) не учитывает перечисленные факторы.

Оценка эффективности антиэметогенной терапии

Унифицированные критерии эффективности антиэметогенной терапии важны для изучения потенциала новых лекарственных препаратов и создания эффективных комбинаций. Выбор понятных и клинически значимых критериев позволяет корректно оценить эффективность терапии, сравнить ее с другими схемами и сделать выводы о клинической ценности полученных данных. В настоящее время выделяют три основных вида ТиР, связанных с химиотерапией [2]:

- острая ТиР, развивающаяся в течение 0–24 ч. с момента проведения химиотерапии;
- отсроченная ТиР, которая развивается в течение >24–120 ч. с момента проведения химиотерапии;
- ТиР ожидания (антисипаторная), которая представляет собой условно-рефлекторный патофизиологический процесс, связанный с предшествующим негативным опытом на фоне проведения химиотерапии.

Существующая практика предусматривает отдельную оценку эффективности противорвотной терапии в острый (0–24 ч.), отсроченный (24–120 ч.) и в общий (0–120 ч.) периоды лечения. Острая ТиР характеризуется наибольшей выраженностью и развивается в течение нескольких часов с момента проведения химиотерапии. Отсроченная ТиР отличается меньшей интенсивностью, но может про-

должаться в течение длительного времени [7]. Например, у пациентов, получающих цисплатин-содержащую химиотерапию, отсроченная ТиР достигает пика в период 24–72 ч. с момента проведения химиотерапии, постепенно ослабевая с течением времени [8].

Наиболее часто в клинических исследованиях используется показатель «полного ответа» (complete response) на терапию, который определяется как отсутствие эпизодов рвоты и потребности в дополнительном использовании противорвотных средств. Также используются такие показатели, как полный контроль тошноты и тотальный контроль (total control: отсутствие рвоты, потребности в дополнительных противорвотных средствах, а также отсутствие или только минимальная тошнота). Использование этих конечных точек поддерживается рекомендациями Европейского Медицинского Агентства (European Medical Agency, EMA) [9].

Для объективизации выраженности ТиР используются визуально-аналоговые шкалы, которые предлагают пациенту самостоятельно оценить, насколько сильно его беспокоило то или иное нежелательное явление, в баллах, начиная от 0 («тошноты не было вообще») до 10 («максимально сильная тошнота, насколько можно себе представить»). На основании таких шкал разрабатываются специальные опросники, данные которых используются для оценки эффективности проводимого лечения. В качестве примера можно привести MASCC Antiemesis Tool, разработанный Международной Ассоциацией Поддерживающей Терапии в Онкологии (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), а также шкалу MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory). Оба опросника были валидированы для использования в клинической практике [10, 11].

Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

Стандартные режимы профилактики

Современные рекомендации указывают на необходимость трехкомпонентной профилактики ТиР при высокоэметогенной терапии. Наиболее часто применяются режимы с использованием антагонистов NK_1 -рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, нетупитант), блокаторов 5-HT₃-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, доласетрон, трописетрон) и глюкокортикоидов. Данные об эффективности таких режимов суммированы в табл. 1.

Во всех проведенных исследованиях было отмечено статистически значимое улучшение контроля ТиР на фоне добавления антагонистов NK_1 -рецепторов к стандартной терапии, частота полного контроля рвоты в период 0–120 ч. составляла 51–90%. Возможные различия могут быть связаны с разной методологией оценок и режимами химиотерапии.

Таблица 1. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK₁-рецепторов

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы		
		Острая	Отсроченная	Всего
Hesketh et al., 2003 (n=520) [цис-Pt] [12]	АПР/ОНД/ДЕКС	89%*	75%*	73%*
	ОНД/ДЕКС	78%	56%	52%
Poli-Bigelli et al., 2003 (n=523) [цис-Pt] [13]	АПР + ОНД/ДЕКС	83%*	68%*	63%*
	ОНД/ДЕКС	68%	47%	43%
Warr et al., 2005* (n=857) [АС] [14]	АПР + ОНД/ДЕКС	76%*	55%*	51%*
	ОНД/ДЕКС	69%	49%	43%
Grunberg et al., 2011 (n=2322) [цис-Pt] [15]	АПР + ОНД/ДЕКС	89%	74%	72%
	ФАПР + ОНД/ДЕКС	88%	72%	72%
Hesketh et al., 2014 (n=694) [цис-Pt] [16]	НЕРА + ДЕКС	99%*	90%*	90%*
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	90%	80%	77%
Rapoport et al., 2015 (n=1110) [цис-Pt] [17]	РОЛ + ГРАН/ДЕКС	84%*	71%*	69%*
	ГРАН/ДЕКС	77%	60%	59%
Suzuki, et al., 2016 (n=827) [цис-Pt] [18]	ПАЛ + АПР/ДЕКС	91,8%	67,2%*	65,7%
	ГРАН + АПР/ДЕКС	91,8%	59,1%	59,1%

ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛ – палонсетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – роларитан, НЕРА – нетулитант/палонсетрон, АС – доксорубин и циклофосфамид

* различия статистически значимы

Роль оланзапина в профилактике тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

Оланзапин – атипичный антипсихотический агент, обладающий ингибирующей активностью в отношении 5-HT_{2a}-, 5-HT_{2c}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-рецепторов, дофаминовых рецепторов (D₁₋₄), H₁-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. В России оланзапин зарегистрирован для лечения и поддерживающей терапии шизофрении, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести, для предотвращения рецидивов биполярного психоза [19].

Спектр активности оланзапина и благоприятный профиль безопасности (за исключением опасений о его метаболических эффектах при долговременной терапии) послужили толчком к клиническим исследованиям данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ТиР, связанных с химиотерапией.

В ряде исследований I–II фазы была продемонстрирована выраженная активность оланзапина в качестве средства профилактики ТиР, связанной с химиотерапией [20]. В настоящее время эффективность этого препарата показана во множестве рандомизированных исследований (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы		
		0–24 ч.	24–120 ч.	0–120 ч.
Navari et al., 2011 (n=241) [цис-Pt, АС] [21]	ОЛН + ПАЛ/ДЕКС	97%	77%	77%
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	87%	73%	73%
Navari et al., 2016 (n=120) [цис-Pt ¹] [22]	ОЛН + ПАЛ/ДЕКС	88%	76%	76%
	ФАПР + ПАЛ/ДЕКС	84%	74%	74%
Navari et al., 2016 (n=380) [цис-Pt, АС] [23]	ОЛН + АПР/ПАЛ/ДЕКС	86%*	67%*	64%*
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	65%	52%	41%
Yanai et al., 2017 (n=153) [цис-Pt] [24]	ОЛН ² + АПР/ПАЛ/ДЕКС	99%	78%	76%
	ОЛН ² + АПР/ПАЛ/ДЕКС	99%	83%	83%
Mizukami et al., 2014 (n=44) [цис-Pt] [25]	ОЛН + АПР/ПАЛ/ДЕКС	100%	100%*	100%*
	АПР/ПАЛ/ДЕКС	100%	73%	68%

ОЛН – оланзапин, ОНД – ондансетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, ПАЛ – палонсетрон

* различия статистически значимы

¹ в сочетании с лучевой терапией

² сравнивалась эффективность оланзапина в дозе 5 и 10 мг

Основополагающую роль в применении оланзапина в профилактике ТиР на фоне химиотерапии сыграли результаты рандомизированного исследования III фазы, опубликованного Навари Р.М. (Navari R.M.) с соавторами в 2011 г. [21]. Данная работа была посвящена изучению эффективности оланзапина в сравнении со стандартной терапией апрепитантом. Включались пациенты, получавшие высокоэметогенную терапию (цисплатин ≥ 70 мг/м² или доксорубицин/циклофосфамид в дозах $\geq 50/500$ мг/м² соответственно). Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в следующие группы:

- Оланзапин 10 мг день 1–4 внутрь + палонсетрон 0,25 мг день 1 в/в капельно + дексаметазон 20 мг в/в капельно. Препараты назначались за 30–60 мин. до начала химиотерапии.
- Апрепитант 125 мг внутрь день 1, 80 мг внутрь день 2, 3 + палонсетрон 0,25 мг в/в капельно день 1 + дексаметазон 12 мг в/в капельно день 1, дексаметазон 4 мг 2 раза в день во 2–4-й дни курса лечения.

Первичной конечной точкой исследования был полный ответ на антиэметогенную терапию (отсутствие рвоты и потребности в использовании дополнительных противорвотных средств) в остром и отсроченном периодах (0–120 ч. после проведения химиотерапии). Оценка проводилась с использованием шкалы MDASI [26]. Вторичные конечные точки включали профиль безопасности терапии и частоту полного контроля над тошнотой. Целью исследования было доказать превосходство оланзапина над апрепитантом (дизайн superiority).

Всего в исследование был включен 241 пациент. Различий в эффективности терапии выявлено не было. Полный ответ зафиксирован у 77% пациентов в группе оланзапина и 73% – в группе апрепитанта ($p > 0,05$). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой в общем периоде терапии (69 и 38%, $p < 0,05$), в первую очередь это было обусловлено лучшим контролем в отсроченном периоде. Авторы не выявили достоверных различий в частоте развития нежелательной седации между группами.

В соответствии с исходной статистической гипотезой это исследование является негативным – его цель не была достигнута. Тем не менее равные показатели эффективности сравниваемых режимов лечения, а также преимущества препарата с точки зрения контроля тошноты послужили росту интереса к оланзапину в качестве противорвотного препарата. Несколько позднее тем же автором были опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы ($n=120$), посвященного сравнению эффективности оланзапина и апрепитанта у пациентов, получающих химиолучевую терапию с использованием цисплатина и фторурацила. Частота полного контроля составила 76% в группе оланзапина и 74% в группе апрепитанта ($p > 0,05$), частота контроля тошноты – 71 и 41% соответственно ($p < 0,01$) [22].

В 2016 г. Навари Р.М. (Navari R.M.) и соавторы опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контро-

лируемого рандомизированного исследования III фазы ($n=380$), посвященного изучению эффективности добавления оланзапина к стандартной трехкомпонентной противорвотной терапии [23]. Включались больные, ранее не получавшие химиотерапию, которым планировалось проведение лечения по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) или цисплатин-содержащая терапия (≥ 70 мг/м²).

Всем пациентам проводилась терапия 5-НТ₃-блокаторами (палонсетрон, гранисетрон или ондансетрон) и дексаметазоном в сочетании с апрепитантом/фосапрепитантом. Рандомизация осуществлялась в группу оланзапина в дозе 10 мг день 1–4 или соответствующего ему плацебо, стратификация – в соответствии с полом, режимом химиотерапии и используемым антагонистом 5-НТ₃-рецепторов. Первичной конечной точкой был контроль тошноты в период 0–120 ч. с момента проведения лечения, вторичные конечные точки включали частоту полного контроля и безопасность терапии. В 76% случаев пациенты в этом исследовании получали палонсетрон.

Показатель контроля тошноты в группе оланзапина и апрепитанта в остром, отсроченном и общем периодах составил 73,8, 42,2 и 37,3% по сравнению с 45,3, 25,4 и 21,9% в контрольной группе ($p \leq 0,002$ для всех сравнений). Показатель полного контроля ТиР также был значительно выше в группе оланзапина. Применение оланзапина приводило к увеличению частоты нежелательной седации (тяжелая – в 5% случаев) и повышению аппетита. Седация была наиболее выражена на второй день терапии, к третьему и последующим дням различия между группами оланзапина и плацебо нивелировались.

В 2018 г. Жанг З. (Zhang Z.) и соавторы опубликовали результаты метаанализа 43 исследований ($n=16609$), в которые включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию. Целью проведенной работы было сравнение эффективности трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, содержащих оланзапин и антагонисты NK₁-рецепторов (апрепитант, касопитант, ролапитант, нетупитант). Результаты показали, что применение оланзапина позволяет значительно повысить контроль тошноты по сравнению с апрепитантом (отношение шансов [ОШ] для общего и отсроченного периодов – 3,18 и 3,00 соответственно), касопитантом (ОШ 3,78 и 4,12) и ролапитантом (ОШ 3,45 и 3,20). Была отмечена равная эффективность режимов с оланзапином и антагонистами NK₁-рецепторов с точки зрения полного контроля рвоты [27].

На основании совокупности вышеуказанных данных NCCN включило оланзапин-содержащие режимы в свои рекомендации для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Четырехкомпонентные режимы с использованием оланзапина, апрепитанта, ингибиторов 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазона позволяют добиться наилучших результатов контроля ТиР [3].

Рекомендованные режимы применения оланзапина

Так как в исследованиях изучались различные варианты применения оланзапина, оптимальный режим дозирования препарата до конца не изучен (табл. 3). Напомним, что рекомендованный в настоящее время режим дозирования – 10 мг 1 раз в сутки внутрь в 1–4-й дни курса химиотерапии, при этом редуцированные дозы препарата могут обладать не меньшей эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. В 2017 г. Янай Т. (Yanai T.) и соавторы опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого исследования II фазы, посвященного сравнению эффективности дозы оланзапина 5 и 10 мг в сочетании со стандартной терапией апрепитантом, палонсетроном и дексаметазоном [24]. Оланзапин назначался в 1–4-й дни курса, остальные препараты – в стандартных терапевтических дозах. Включались пациенты, получающие цисплатин-содержащую химиотерапию (≥ 50 мг/м²). Была отмечена равная эффективность сравниваемых режимов.

Частота нежелательной седации была ниже в группе оланзапина в дозе 5 мг (53,3% в группе 10 мг и 45,5% в группе 5 мг). Исследование не обладало достаточной мощностью для проведения прямого сравнения эффективности терапии, но его результаты могут служить основанием для будущих работ в данной области. На возможную эффективность оланзапина в дозе 5 мг также указывают результаты нескольких небольших исследований. Музуками Н. (Mizukami N.) с коллегами применяли препарат в дозе 5 мг внутрь перед сном в течение 5 дней, начиная за один день до химиотерапии [25]. Это может снижать выраженность нежелательной седации по сравнению со стандартным режимом дозирования препарата. В настоящее время рекомендации NCCN предлагают использовать редуцированную дозу оланзапина при лечении пациентов, которые неудовлетворительно переносят препарат в стандартной дозе 10 мг/сут. [3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что оланзапин является эффективным препаратом для контроля ТиР, связанной с химиотерапией. Можно предположить, что данный препарат по своей эффективности

не уступает апрепитанту по показателю контроля рвоты и превосходит его с точки зрения профилактики тошноты, что важно для поддержания высокого качества жизни пациентов.

Оланзапин обладает рядом фармакоэкономических преимуществ перед NK₁-антагонистами. На момент написания статьи стоимость одной упаковки оланзапина (28 таблеток), достаточной для проведения семи курсов химиотерапии, составляет 300–2500 рублей. В то же время одна упаковка апрепитанта или фосапрепитанта стоит 4000–4500 рублей. Низкая цена оланзапина в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью делает этот препарат особенно привлекательным для стран с низким и умеренным уровнем доходов.

Лечение «прорывной» тошноты и рвоты

Под данным термином понимается ТиР, которая развивается на фоне адекватно проведенной профилактической терапии и требует дополнительной коррекции. В соответствии с современными рекомендациями для лечения «прорывной» ТиР можно использовать бензодиазепины, метоклопрамид, дексаметазон, блокаторы 5-HT₃-рецепторов, а также оланзапин [2, 3]. Навари Р.М. (Navari R.M.) и соавторы в 2011 г. опубликовали результаты двойного слепого исследования III фазы (n=276), посвященного изучению эффективности оланзапина в качестве средства лечения «прорывной» ТиР [28]. Включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (цисплатин или АС), у которых на фоне проведения профилактической трехкомпонентной антиэметогенной терапии (фосапрепитант, палонсетрон, дексаметазон) была отмечена «прорывная» ТиР.

Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина 10 мг/сут. в течение трех дней или метоклопрамида 10 мг × 3 раза в сут., включение пациентов в протокол и процедуры рандомизации осуществлялись до проведения химиотерапии. В исследование было включено 276 пациентов, «прорывная» ТиР развивалась

Таблица 3. Режимы антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование	Режим терапии
Navari et al., 2011 (n=241) [21]	ОЛН 10 мг день 1–4 + ПАЛ 0,25 мг день 1 + ДЕКС 20 мг день 1
Navari et al., 2016 (n=380) [23]	ОЛН 10 мг день 1–4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ* 0,25 мг + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2, 3
Yanai et al., 2017 (n=153) [24]	ОЛН 5 мг день 1–4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ 0,75 мг день 1 + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2, 3
Mizukami et al., 2014 (n=44) [25]	ОЛН 5 мг день 0–5 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ 0,75 мг день 1 + ДЕКС 10 мг день 1, 7 мг день 2–4

ОЛН – оланзапин, АПР – апрепитант, ПАЛО – палонсетрон, ДЕКС – дексаметазон

* допускалось использование других 5-HT₃-ингибиторов

у 108 из них. Показатель полного контроля рвоты составил 70% в группе оланзапина по сравнению с 31% в группе метоклопрамида ($p < 0,01$), контроль тошноты был достигнут у 68 и 23% пациентов соответственно ($p < 0,01$). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что оланзапин может быть предпочтительным препаратом в сравнении с метоклопрамидом при лечении ТиР, развившейся на фоне стандартной профилактической антиэметогенной терапии [28].

Краткие данные о профиле безопасности оланзапина

Одним из наиболее заметных нежелательных эффектов оланзапина является седация, которая может снижать приверженность пациентов к терапии и создавать неудобства при проведении лечения, особенно – в амбулаторном режиме. По данным мета-анализа [29], около 35% пациентов при применении оланзапина испытывают седацию/повышенную сонливость. Навари Р.М. (Navari R.M.) сообщил о развитии тяжелой седации у 5% пациентов. Это нежелательное явление достигает максимальной выраженности ко второму дню применения препарата, а затем постепенно ослабевает, несмотря на продолжающееся применение оланзапина [23].

Оланзапин, как и другие антипсихотические препараты, повышает риск возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), включая паркинсонизм, дистонию и тремор. Частота ЭПС возрастает по мере увеличения дозы оланзапина, к факторам риска относится молодой и пожилой возраст пациентов, женский пол, а также предсуществующий паркинсонизм и/или болезнь Паркинсона. Совместное применение оланзапина и метоклопрамида повышает риск ЭПС, применять данную комбинацию следует с осторожностью. Наиболее эффективными средствами для купирования ЭПС являются антипаркинсонические препараты, а также дифенгидрамин (25–50 мг в/м). Эффективность последнего объясняется его выраженной антихолинергической активностью [30].

Оланзапин также может оказывать влияние на метаболические процессы в организме. Это повышает риск развития и усугубления течения гиперлипидемии и сахарного диабета [31, 32]. Описаны также случаи электролитных нарушений на фоне применения препарата [33]. Помимо этого, применение оланзапина может способствовать увеличению массы тела пациентов. Отметим, что метаболические эффекты оланзапина в основном проявляются при длительном применении препарата. Их развитие при использовании оланзапина в течение короткого периода времени менее вероятно.

Перспективные направления в развитии антиэметогенной терапии

Как было упомянуто выше, до конца нерешенным вопросом является оптимальный режим дозирования оланзапина: рекомендованная в настоящий момент доза препарата 10 мг обладает высокой эффективностью, но повышение риска нежелательной седации ограничивает использование этого препарата в широкой клинической практике. Имеющиеся данные показывают, что использование сниженной дозы оланзапина может обладать аналогичной эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. Наиболее подходящей для дальнейших исследований представляется доза 5 мг/сут.

Результаты доклинических исследований показали, что оланзапин обладает аффинностью в отношении 5-НТ₃-рецепторов, причем показатель константы диссоциации (pK_a) оланзапина примерно в 1,5 раза ниже, чем у ингибиторов 5-НТ₃-рецепторов первого поколения (ондансетрон, гранисетрон), а также второго поколения (палонсетрон) [34, 35]. В исследованиях, посвященных сравнению эффективности апрепитанта и оланзапина, данные препараты назначались вместе с палонсетроном, основным преимуществом которого, по сравнению с более «старыми» аналогами, является длительный период полувыведения. В контексте фармакодинамических характеристик оланзапина роль длительной блокады 5-НТ₃-рецепторов путем назначения палонсетрона неясна, а применение короткодействующих препаратов может быть не менее эффективным.

Более того, современные схемы профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии предполагают использование дексаметазона в течение 3–4 дней после химиотерапии. Дексаметазон является эффективным средством для предотвращения отсроченной ТиР, однако его применение сопряжено со значительным риском нежелательных эффектов, вызванных его негативным влиянием на метаболические процессы и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Результаты недавнего исследования III фазы ($n=396$) показали, что на фоне длительной блокады 5-НТ₃-рецепторов палонсетроном отказ от назначения дексаметазона во второй и третий дни курса лечения не приводит к ухудшению контроля тошноты/рвоты [36]. Возможно, то же справедливо и при применении оланзапина?

Неясной остается роль четырехкомпонентных режимов противорвотной терапии. В соответствии с проведенными исследованиями, такие режимы могут являться наиболее эффективными, однако критерии отбора пациентов для их назначения отсутствуют. Низкие показатели полного контроля ТиР, отмеченные в работе Навари Р.М. (Navari R.M.), делают невозможным сравнение результатов с другими исследованиями. На наш взгляд, представляется целесообразным разработку моделей, позволяющих

щих выделять пациентов с очень высоким риском ТиР на фоне химиотерапии на основании индивидуальных факторов пациента и данных об эметогенности проводимой химиотерапии.

Проблемы практического использования оланзапина в России

Несмотря на вышеперечисленные преимущества оланзапина, препарат не находит широкого применения в качестве антиэметогенного средства в России. В действующих версиях рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [2], а также Ассоциации онкологов России (АОР) [37] указания на возможность применения оланзапина в качестве средства профилактики ТиР на фоне химиотерапии отсутствуют. Авторы рекомендаций RUSSCO ограничились внесением оланзапина только в качестве средства лечения «прорывной» ТиР [2], в рекомендациях АОР препарат не упоминается [37].

Существующие инструкции по применению оланзапина, действующие на территории России [19] и других стран мира, не предполагают использование препарата для профилактики и лечения ТиР. Это приводит к неурегулированности правовых отношений при использовании оланзапина в качестве антиэметогенного средства. Очевидно, что отсутствие профилактики ТиР как в инструкции по применению, так и в клинических рекомендациях, резко ограничивает использование препарата в рутинной практике. При этом, несмотря на отсутствие регистрации оланзапина в США как средства профилактики и лечения ТиР, ASCO и NCCN включили его в свои клинические рекомендации по антиэметогенной терапии [3, 38].

С учетом вышеперечисленных аспектов нами было инициировано рандомизированное клиническое исследование II фазы, посвященное сравнению эффективности оланзапина и апрепитанта в качестве средства профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (NCT03478605). Рандомизация будет осуществляться в соотношении 1:1 в группу оланзапина 5 мг в сутки день 0–4 или в группу апрепитанта 125 мг внутрь день 1, 80 мг внутрь день 2, 3, оба препарата будут назначаться в сочетании с ондансетроном и дексаметазоном в стандартной терапевтической дозе. Планируется включение 94 пациентов. Основная цель исследования – сравнить эффективность оланзапина и апрепитанта с точки полного контроля тошноты (грант 2018–01-YS-ECI [РакФонд]).

Заключение

Современные режимы профилактики ТиР, индуцированной химиотерапией, позволили значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития этого осложнения. Многие пациенты сохраняют способность работать даже на фоне проведения высокоэметогенной терапии – по данным современных публикаций показатель полного контроля ТиР может достигать 80–90%.

Тем не менее наиболее эффективные комбинации препаратов не всегда доступны для использования в клинической практике. Это указывает на необходимость разработки безопасных и эффективных режимов противорвотной терапии – как с клинической, так и с экономической точки зрения. Оланзапин может стать основой для разработки таких режимов профилактики ТиР.

Информация об авторах:

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

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

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

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

Алексей А. Трякин, д.м.н., г.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@gmail.com

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30

For citation: Rumyantsev A. A., Pokateev I. A., Fedyanin M. Yu., Tjulandina A. S., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Malignant Tumours* 2018; 3:21–30 (In Russ.)

Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting

A. A. Rumyantsev, I. A. Pokateev, M. Yu. Fedyanin, A. S. Tjulandina, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

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

Abstract: Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) has tremendous negative impact on daily life of cancer patients and their quality of life. In this article we analyzed current clinical guidelines in preventive measures and treatment of CINV as well as efficacy of recommended standard regimens for CINV prevention in patients receiving high emetogenic chemotherapy (HEC). We summarized existing data about olanzapine – affordable antipsychotic agent with potent antiemetic activity which is quite useful for CINV prophylaxis in patients receiving HEC. We highlighted possible future directions for research of olanzapine in oncology and reasons that preclude integration of this drug in routine clinical practice in Russia.

Keywords: nausea, vomiting, chemotherapy-induced nausea and vomiting, olanzapine, aprepitant

Information about the authors:

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

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

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

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

Aleksey A. Tryakin, MD, DSc Med, Principal Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@gmail.com

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

Литература • References

1. Griffin A.M., Butow P. N., Coates A. S., Childs A. M., Ellis P. M. et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. P. 189–195.
2. Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М., Королева И. А., Семиглазова Т. Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2017. Т. 7. С. 466–476. [Vladimirova L. Yu., Gladkov O. A., Kogoniya L. M., Koroleva I. A., Semiglazova T. Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2017. Vol. 7. P. 466–476 (In Russ.)].
3. NCCN Clinical Practice Guidelines Version 1.2018. Antiemesis.

4. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15(1). P. 103–109.
5. Pollera C.F., Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. *Cancer.* 1989. Vol. 64. P. 1117–1122.
6. Hesketh P., Navari R., Grote T., Gralla R., Hainsworth J. et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 2242–2249.
7. Roila F., Donati D., Tamberi S., Margutti G. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer.* 2002. Vol. 10. P. 88–95.
8. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A., Tyson L.B., O'Connell J.P. et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1985. Vol. 3. P. 1379–1384.
9. EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. Dec 14, 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017746.pdf (accessed 01.05.2018).
10. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C. et al. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J. Pain Symptom Manage.* 2007. Vol. 34(2). P. 148–159.
11. Jones D., Zhao F., Fisch M.J., Wagner L.I., Patrick-Miller L.J. et al. The validity and utility of the M.D. Anderson Symptom Inventory in patients with prostate cancer: evidence from the Symptom Outcomes and Practice Patterns (SOAPP) data from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014. Vol. 12(1). P. 41–49.
12. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. No. 22. P. 4112–4119.
13. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D. et al. Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 3090–3098.
14. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J. Clinical Oncology.* 2005. Vol. 23. P. 2822–2830.
15. Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol – EASE. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29(11). P. 1495–1501.
16. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology.* 2014. Vol. 25. P. 1340–1346.
17. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C., Urban L., Modiano M.R. et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16(9). P. 1079–1089.
18. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H., Shimada Y., Arata K. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Annals of Oncology.* 2016. Vol. 27. P. 1601–1606.
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата оланзапин от 15.10.2017. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу <http://grls.rosminzdrav.ru>. Последний доступ 01.04.2018. [Instruction for the medical use of olanzapine. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 01.04.2018) (In Russ.)].
20. Chow R., Chiu L., Navari R., Passik S., Chiu N. et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016. Vol. 24(2). P. 1001–1008.
21. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. et al. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. *J. Support Oncol.* 2011. Vol. 9. P. 188–195.
22. Navari R.M., Nagy C.K., Le-Rademacher J., Loprinzi C.L. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J. Community Support Oncol.* 2016. Vol. 14(4). P. 141–147.
23. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F. et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 134–142.

24. Yanai T., Iwasa S., Hashimoto H., Ohyanagi F., Takiguchi T. et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 23(2). P. 382–388.
25. Mizukami N., Yamauchi M., Koike K., Watanabe A., Ichihara K. et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pain Symptom Manage.* 2014. Vol. 47(3). P. 542–550.
26. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S., Chou C., Harle M.T. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer.* 2000. Vol. 89. P. 1634–1646.
27. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y. et al. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist.* 2018. Vol. 23(5). P. 603–616.
28. Navari R., Nagy C.K., Gray S.E. et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2013. Vol. 21. P. 1655–1663.
29. Yoodee J., Permsuwan U., Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017. Vol. 112. P. 113–125.
30. Brunton L., Chabner B.A., Knollman B. et al. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In: *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition.* New York: McGraw-Hill Education LLC., 2011. P. 428–440.
31. Hirsch L., Yang J., Bresee L., Jette N., Patten S. et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf.* 2017. Vol. 40(9). P. 771–781.
32. Zhang Y., Liu Y., Su Y., You Y., Ma Y. et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017. Vol. 17(1). P. 373.
33. Anil S.S., Ratnakaran B., Suresh N. et al. A case report of rapid-onset hyponatremia induced by low-dose olanzapine. *J. Family Med. Prim. Care.* 2017. Vol. 6(4). P. 878–880.
34. Kast R.E., Foley K.F. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2007. Vol. 16(4). P. 351–354.
35. Del Cadia M., De Rienzo F., Weston D.A., Thompson A.J., Menziani M.C. et al. Exploring a potential palonosetron allosteric binding site in the 5-HT₃ receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21(23). P. 7523–7528.
36. Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H., Kano S., Sakamaki K. et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High Emetogenic Chemotherapy. *J. Clinical Oncology* [Published online before print, Feb 14, 2018].
37. Абрамов М.Е., Болотина Л.В., Булавина И.С., Возный Э.К., Горубунова В.А и др. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию. Ассоциация Онкологов России. Москва, 2014. 26 стр. Доступно по адресу: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>. Последний доступ 15.05.2018. [Abramov M.E., Bolotina L.V., Bulavina I.S., Voznyi E.K., Gorubunova V.A et al. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu toshnoty i rvoty u bol'nykh, poluchayushchikh khimio- i lucheuyu protivopukholevuyu terapiyu (Clinical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in patients receiving chemo- and radiation antitumor therapy). Assotsiatsiya Onkologov Rossii (Association of Russian Oncologists). Moscow, 2014. 26 p. (In Russ.)].
38. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35(28). P. 3240–3261.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-31-38

Цитирование: Саяпина М. С., Савелов Н. А., Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Носов Д. А. Анализ результатов лечения больных метастатическим раком почки, получавших анти-PD-1-терапию в рамках программы расширенного доступа: клиническая эффективность и потенциальные биомаркеры ниволумаба // Злокачественные опухоли 2018; 3:31–38

Анализ результатов лечения больных метастатическим раком почки, получавших анти-PD-1-терапию в рамках программы расширенного доступа: клиническая эффективность и потенциальные биомаркеры ниволумаба

М.С. Саяпина¹, Н.А. Савелов², Н.В. Любимова¹, Ю.С. Тимофеев¹, Д.А. Носов³

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

² ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Для корреспонденции: nosov@mail.ru

Резюме: Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1-терапия) стала стандартом лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), резистентных к тирозинкиназным ингибиторам. Идентификация надежных иммунологических маркеров, предсказывающих чувствительность ПКР к данному виду иммунотерапии, способствовала бы повышению его эффективности и более рациональному использованию. В данной статье представлен анализ результатов лечения 23 пациентов с мПКР, получавших ниволумаб в рамках программы расширенного доступа к препарату. Частота объективного ответа в данной группе составила 21,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 4 мес. 95% ДИ (1,37–10,04). Медиана общей выживаемости не достигнута при медиане времени наблюдения за пациентами 10 мес. (3–14 мес.). Частота токсических осложнений 3–4 стадий составила 13%. При проведении иммунотерапии ниволумабом факторами, благоприятно влияющими на выживаемость без прогрессирования болезни, являлись: благоприятный прогноз согласно модели MSKCC, развитие гипотиреоза в процессе лечения и исходный уровень sPD-1, превышающий пороговое значение. Количество предшествующих линий, уровень экспрессии PD-L1 и FOXP3 на опухолеинфильтрирующих лейкоцитах (TILs) не оказывали достоверного влияния на выживаемость без прогрессирования у больных мПКР на фоне иммунотерапии ниволумабом. Эффективность и токсический профиль ниволумаба в данной серии наблюдений соответствовали результатам II–III фаз клинических исследований с данным препаратом.

Ключевые слова: рак почки, иммунотерапия, анти-PD-1

Введение

По результатам рандомизированного исследования III фазы CheckMate-025 у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) было продемонстрировано значительное преимущество ниволумаба (моноклонального антитела к PD-1) над эверолимусом во второй линии терапии в виде увеличения медианы общей выживаемости с 19,6 до 25 мес. и частоты объективных ответов (ЧОО) с 5 до 25%, а также благоприятный токсический профиль препарата [1]. Ранее было показано, что гиперэкспрессия в опухолевой ткани больных мПКР PD-L1 ассоциируется с плохим прогнозом [2]. При оценке общей выживаемости больных мПКР, получающих в первой линии сунитиниб/пазопаниб, в рамках рандомизированного исследования COMPARTZ гиперэкспрессия PD-L1 достоверно ассоциировалась со снижением показателей общей выживаемости [5]. В то же время данный маркер, несмотря на то, что фактически является опосредованной мишенью для регуляторов контрольных точек иммунного ответа, пока не может рассматриваться в качестве предиктивного при проведении анти-PD-1-терапии [3]. Существует несколько гипотез, объясняющих данный феномен:

1) различная степень экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и отдаленных метастазах; 2) динамическая природа данного маркера и влияние предшествующей анти-VEGFR-терапии на экспрессию PD-L1 в процессе прогрессирования заболевания; 3) повышенная экспрессия PD-L2 в опухолевой ткани; 4) отсутствие стандартов пороговых значений определения уровня экспрессии при проведении иммуногистохимического исследования (ИГХ) [4].

Идентификация надежных иммунологических маркеров, предсказывающих чувствительность опухоли к анти-PD-1-терапии, способствовала бы повышению ее эффективности и более рациональному использованию.

В ряде исследований продемонстрировано преимущество оценки экспрессии PD-L1 совместно с FOXP3, поскольку PD-L1 способствует дифференцировке наивных CD4+T-лимфоцитов в CD4+CD25+FOXP3+T-reg [6–8]. Также в одном из поданализов показана динамическая нестабильность экспрессии PD-L1 на фоне лечения. У 26 пациентов, включая четырех больных с мПКР, проводился забор материала до лечения и в процессе, и было показано, что дисрегуляция (увеличение экспрессии) PD-L1 ассоциировалась с ЧОО. Данное наблюдение может указывать на адаптивные изменения экспрессии PD-L1 в ответ

на лечение и необходимость мониторинга данного маркера в процессе терапии [9].

В настоящее время проводится изучение прогностической и предиктивной значимости растворимых форм PD-L1/PD-1 (s). Продемонстрирована отрицательная прогностическая значимость наличия высокого уровня растворимой формы PD-L1 (sPD-L1) в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Более того, резкое снижение sPD-L1 на фоне лечения ассоциировалось с полной ремиссией. В отдельных работах приводятся данные, показывающие отсутствие прямой связи между sPD-L1 и экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани. Данный факт еще раз указывает на то, что помимо опухолевых клеток существуют дополнительные источники синтеза (при помощи матриксных металлопротеиназ в присутствии провоспалительных факторов) [10]. При этом функциональное значение растворимой формы PD-1 (sPD-1) остается не совсем понятным.

Возможно, определение растворимых форм sPD-L1/PD-1 до и в процессе терапии будет иметь большую прогностическую значимость, чем уровень экспрессии данного белка в опухолевой ткани.

Материалы и методы

Всего в данное исследование за период с 2015 по 2017 г. было включено 23 пациента с мПКР. Дизайн исследования предусматривал, что пациент будет получать ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые две недели. Лечение продолжалось до прогрессирования или неприемлемой токсичности (3–4 стадии). У всех пациентов до начала лечения и через два месяца производился забор крови для последующего определения сывороточных маркеров (TGF- β , IL-17A, sPD-1), а также подбор послеоперационных блоков для ИГХ-определения уровня экспрессии FOXP3 и PD-L1 в опухолевой ткани и на тумор-инфильтрирующих лейкоцитах (TILs). Средний возраст больных составил 62 года (от 52 до 69 лет). Среди пациентов преобладали мужчины (78,2%). У всех пациентов (100%) к моменту начала терапии было удовлетворительное соматическое состояние (ECOG=0-2), а диагноз подтверждался данными гистологического исследования (табл. 1). 11 больных, включенных в данное исследование, ранее получили две и более линии терапии.

Оценка частоты объективных эффектов проводилась в соответствии с критериями irRECIST на основании результатов КТ-исследования органов грудной клетки и брюшной полости с периодичностью каждые 8 нед.

Токсичность лечения оценивали в соответствии с международными общепринятыми критериями определения вида и степени токсичности (руководства NCI CTCAE, version 4.03).

Иммуноферментные исследования. Содержание исследуемых белков определяли в сыворотке крови согласно

Таблица 1. Характеристика больных мПКР, получавших терапию ниволумабом, за период с 2015 по 2017 г.

Общее число больных	23 (100 %)
Пол	
муж.	18 (78,2 %)
жен.	5 (21,8 %)
Возраст (медиана, лет)	62 (52–69)
Морфологический тип	
светлоклеточный	21 (91,3 %)
несветлоклеточный (папиллярный, неклассифицируемый)	2 (8,7 %)
Локализация метастазов	
легкие	21 (91,3 %)
лимфоузлы	15 (65,2 %)
кости	9 (39,1 %)
печень	4 (17,4 %)
надпочечник	4 (17,4 %)
ЦНС	2 (8,7 %)
другие локализации (мягкие ткани, поджелудочная железа, яичники)	3 (13 %)
Предшествующая нефрэктомия	
радикальная	15 (65,21 %)
паллиативная	8 (34,79 %)
Прогноз по классификации MSKCC	
благоприятный	7 (30,4 %)
промежуточный	15 (65,21 %)
неблагоприятный	1 (4,34 %)
Прогноз по классификации Heng	
благоприятный	5 (21,7 %)
промежуточный	10 (43,4 %)
неблагоприятный	8 (34,7 %)
Предшествующее системное лечение на этапе диссеминации	
1 линия	12 (52 %)
2 и более линии	11 (48 %)

стандартной методике до лечения и через два месяца после него, после центрифугирования крови со скоростью 3 000 об/мин, 4 °C в течение 10 мин. (центрифуга PC-6, Россия). Сыворотку разливали по 300–400 мкл в две пластиковые пробирки и хранили при –80 °C до проведения анализа. Иммуноферментные исследования проводили с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей. Калибровочные кривые, построенные по результатам анализа коммерческих стандартов в диапазоне сывороточных концентраций 0,895–1,457 нг/мл для PD-1 (USCN, Китай), имели вид линейной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации антигенов в пробе.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на PD-L1 и FOXP3. ИГХ выполнено на срезах опухолевой ткани, приготовленных по стандартной методике. Иммуноокрашивание произведено в полностью автоматическом иммунофлуоресцентном Leica BOND III с использованием предустановленных настроек иммунофлуоресценции и стандартных реагентов производства Leica Biosystems. Первичные антитела к PD-L1 (клон SP142, 1:100, Spring Bioscience, USA) и FOXP3 (клон EP340, 1:100, Cell Marque, USA) инкубировались в течение 20 мин. Использованная система детекции – Bond Polymer Refine Detection. Для усиления сигнала использован DAB Enhancer BOND. Степень иммунного окрашивания PD-L1 оценивалась на поверхности лимфоцитов, инфильтрирующих строму опухоли. Оценивался

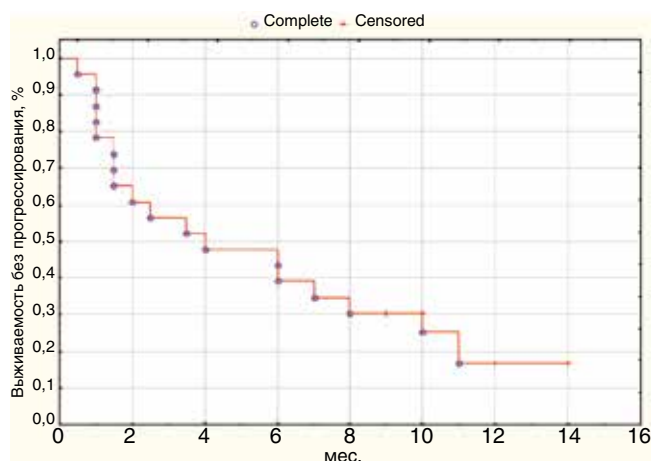


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования заболевания. Медиана – 4 мес. 95% ДИ (1,37–10,04)

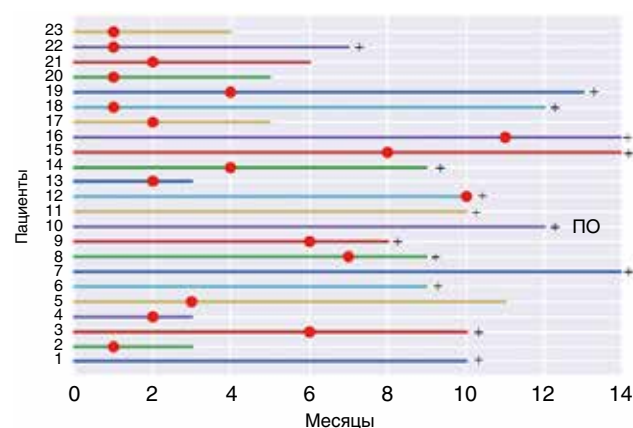


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость у больных мПКР на фоне иммунотерапии ниволумабом (+ – живы и продолжают лечение; красная точка – время регистрации прогрессирования болезни; ПО – полный ответ)

Таблица 2. Осложнения и токсические реакции на фоне приема ниволумаба

Осложнения, связанные с лечением	Ниволумаб (n=23)	
	Любой степени	3–4 стадии
Слабость	5 (21,7%)	0
Бессонница	4 (17%)	0
Зуд	3 (13%)	0
Гипотиреоз	3 (13%)	0
Сыпь	2 (8,6%)	1 (4,3%)
Пневмонит	1 (4,3%)	0
Диарея	1 (4,3%)	0
Аутоиммунный нефрит	1 (4,3%)	0
Аутоиммунный гепатит	1 (4,3%)	1 (4,3%)
Почечная недостаточность	1 (4,3%)	1 (4,3%)

процент площади, занимаемой окрашенными лимфоцитами, от всей площади инвазивной опухоли. Экспрессия FOXP3 оценивалась в лимфоцитах, инфильтрирующих строму опухоли. Оценка производилась в зонах наибольшего скопления лимфоцитов в пяти полях зрения ($\times 40$). Оценивалось среднее количество FOXP3-позитивных лимфоцитов в пяти полях зрения.

Результаты лечения

Эффективность ниволумаба

Эффективность иммунотерапии ниволумабом оценена у 23 пациентов. Полный эффект достигнут у 1 (4,34%) пациента, частичный – у 4 (17,4%). Длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес.) отмечена у 5 (21,7%) больных. Общая частота контроля над заболеванием (полная и частичная ремиссии + длительная стабилизация) – 43,4%.

Для всей группы из 23 пациентов медиана выживаемости без прогрессирования заболевания от начала иммунотерапии ниволумабом составила 4 мес., а однолетняя выживаемость без прогрессирования достигла 18% (рис. 1).

У 5 из 23 больных на момент анализа материала сохранялся клинический эффект продолжительностью от 9 до 14+ мес. Еще у 18 пациентов зафиксировано прогрессирование процесса. Из них 10 пациентов после прогрессирования получали различные варианты терапии (акситиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб, эверолимус + леватиниб). Несмотря на то что 48% больных получали ниволумаб в качестве терапии 3–4 линий, у большинства пациентов после прогрессирования удавалось добиться эффекта от последующих линий терапии (материал не представлен), что могло отразиться на показателях общей выживаемости (рис. 2).

Медиана общей выживаемости не достигнута. Медиана времени наблюдения составила 10 мес. (от 3 до 14 мес.).

Токсичность терапии ниволумабом

Все пациенты (n=23) были включены в анализ токсичности и переносимости ниволумаба. Наиболее частыми видами негематологической токсичности всех степеней были слабость (21,7%; n=5), бессонница (17%; n=4), зуд (13%; n=3) и гипотиреоз (13%; n=3). Среди других видов негематологической токсичности всех степеней, связанных с приемом ниволумаба, преобладали сыпь (8,6%), пневмонит (4,3%), диарея (4,3%), аутоиммунный нефрит (4,3%), аутоиммунный гепатит (4,3%) и обострение хронической почечной недостаточности (ХПН) (4,3%). Выраженной гематологической токсичности отмечено не было. Осложнения 3–4 стадий наблюдались в 13% случаев. Все токсические осложнения хорошо контролировались глюкокортикоидными препаратами. Общая частота побочных явлений, связанных с приемом препарата, приведена в табл. 2.

Прогностическое значение клиничко-морфологических и иммунологических факторов

При оценке значимости различных клиничко-морфологических и иммунологических показателей в прогнозировании эффективности иммунотерапии ниволумабом мы проанализировали их влияние на непосредственную

Таблица 3. Эффективность терапии ниволумабом в зависимости от прогноза

Прогноз	MSKCC, n=23				Heng, n=23			
	ПО	ЧЭ	СБ	Пр	ПО	ЧЭ	СБ	Пр
Благоприятный	1 (4,3%)	2 (8,7%)	3 (13%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)
Промежуточный	–	2 (8,7%)	2 (8,7%)	11 (47,8%)	–	2 (8,7%)	3 (13%)	5 (21,7%)
Плохой	–	–	–	1 (4,3%)	–	–	–	7 (30,4%)
Всего	1 (4,3%)	4 (17,4%)	5 (21,7%)	13 (56,5%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)	5 (21,7%)	13 (56,5%)

ПО – полный ответ, ЧЭ – частичный эффект, СБ – стабилизация болезни, Пр – прогрессирование

эффективность и выживаемость без прогрессирования 23 больных, включенных в данное исследование.

Анализ клинических факторов

При анализе эффективности иммунотерапии ниволумабом в зависимости от принадлежности больных к прогностической группе (MSKCC/Heng) контроль над заболеванием был отмечен только в группах благоприятного и промежуточного прогноза (табл. 3). Ни у одного пациента с плохим прогнозом не наблюдался клинический эффект.

В результате однофакторного анализа прогноз больных, оцениваемый по критериям MSKCC, оказывал достоверное влияние на выживаемость без прогрессирования при проведении иммунотерапии ниволумабом у больных мПРК. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных с промежуточным и плохим прогнозом в сравнении с группой благоприятного прогноза составила 2 и 8 мес. соответственно ($p=0,028$).

Число ранее предшествующих линий терапии не оказало достоверного влияния на выживаемость без прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 и 3,4 мес. ($p=0,2$) в группах пациентов, получавших ранее одну линию либо две или более линий терапии соответственно (рис. 3).

В дальнейшем был проведен регрессионный анализ, в котором была выявлена ассоциация между развитием гипотиреоза и достижением объективного эффекта (рис. 4). У всех трех пациентов с явлениями гипотиреоза, подтверждаемыми лабораторными методами (Т3, Т4, ТТГ), наблюдался выраженный объективный эффект.

Анализ сывороточных факторов

Анализ sPD-1 в сыворотке крови был выполнен у 23 пациентов с мПРК до начала иммунотерапии ниволумабом и через два месяца после начала терапии. На фоне лечения у всей группы больных не было отмечено достоверных различий между уровнем sPD-1 до начала терапии и через два месяца после ($p=0,15$).

В дальнейшем было проведено сравнение исходных значений sPD-1 в зависимости от эффективности лечения (рис. 5). Согласно полученным нами данным, исходное значение концентрации растворимой формы рецептора

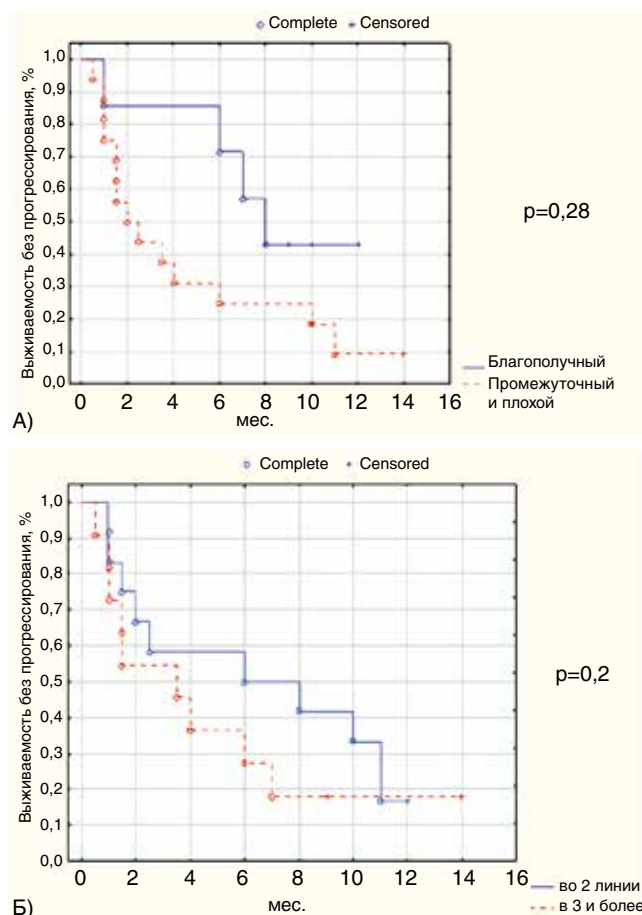


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от исходного прогноза по MSKCC (А) и количества предшествующих линий (Б)

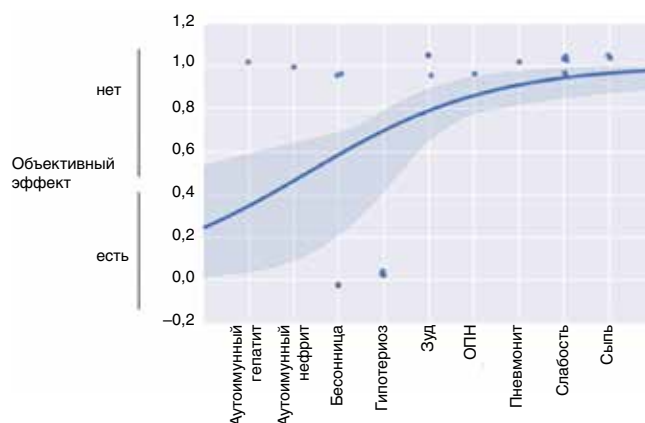


Рисунок 4. Взаимосвязь между токсичностью и эффективностью иммунотерапии ниволумабом

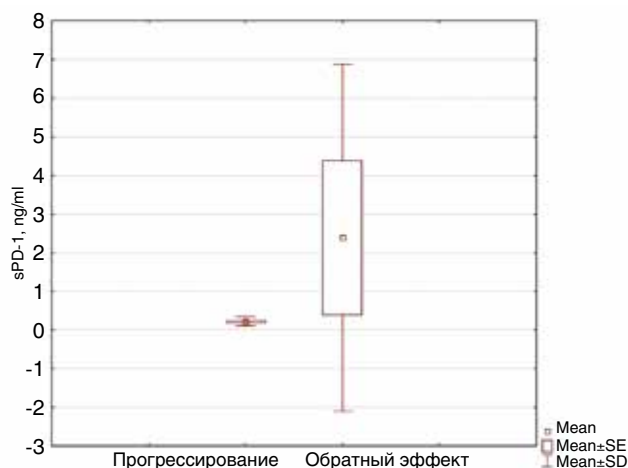


Рисунок 5. Содержание sPD-1 в периферической крови больных мПКР с наличием объективного эффекта и прогрессированием заболевания до начала иммунотерапии ниволумабом

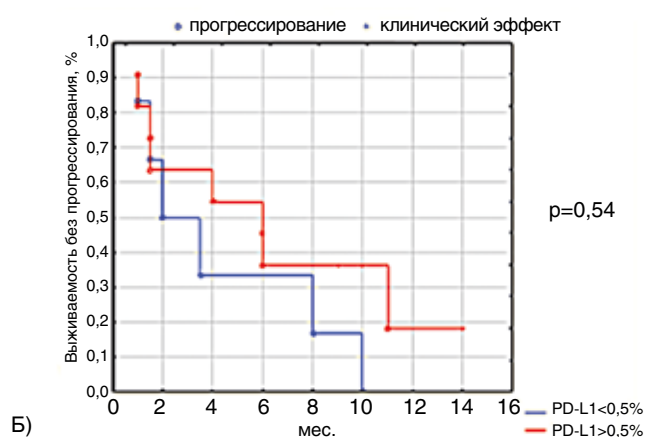
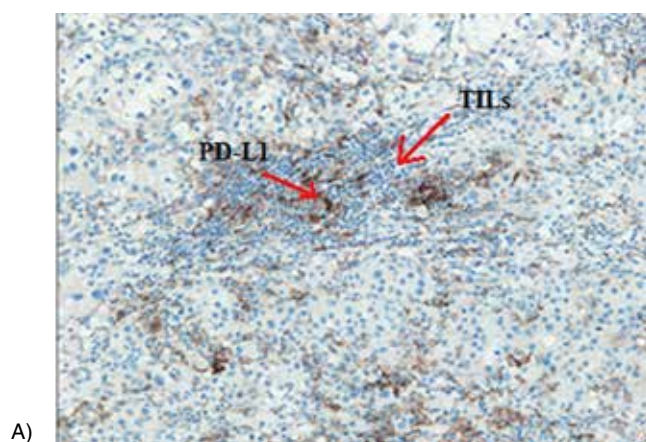


Рисунок 6. Экспрессия PD-L1 на TILs (A) и ее влияние на выживаемость без прогрессирования заболевания (Б)

sPD-1 ($2,38 \pm 4,47$ нг/мл) в группе объективного эффекта ($n=5$) достоверно ($p=0,039$) превышало данный показатель ($0,22 \pm 0,11$ нг/мл) в группе стабилизации и прогрессирования ($n=17$).

В соответствии с полученным пороговым уровнем ($0,45$ нг/мл) была подтверждена его предиктивная значимость. Так, у 40% пациентов с зарегистрированным объек-

тивным эффектом на фоне терапии ниволумабом уровень PD-1 был более $0,45$ нг/мл. В подгруппе больных со стабилизацией и прогрессированием на фоне лечения у 89% пациентов уровень PD-1 оказался ниже порогового значения.

Анализ экспрессии PD-L1 и FOXP3 на TILs

У 17 (74%) из 23 пациентов, получавших ниволумаб, была произведена оценка экспрессии PD-L1 и FOXP3 на TILs опухолевой ткани, полученной до лечения. Медиана времени от забора опухолевого материала до начала терапии составила 4 мес. (1–15 мес.).

На первом этапе мы оценили прогностическую значимость данных маркеров. Анализ продемонстрировал отсутствие достоверного влияния экспрессии PD-L1 (рис. 6) и FOXP3 (рис. 7) на выживаемость без прогрессирования заболевания ($p>0,05$).

С использованием пороговых уровней $\geq 0,5\%$ и $\geq 1\%$ для оценки экспрессии PD-L1 положительными рассматривались 11/17 (64%) и 8/17 (47%) пациентов соответственно. При использовании порогового уровня $\geq 0,5\%$ клинический эффект (объективный эффект + длительная стабилизация) был выше в группе PD-L1-положительных пациентов (54,5 против 33,3%, $p>0,05$). При пороговом значении $\geq 10\%$ для оценки степени экспрессии FOXP3 у 11 из 17 (64%) пациентов экспрессия FOXP3 считалась положительной. Клинический эффект был отмечен у 45% FOXP3-положительных и у 50% FOXP3-негативных пациентов соответственно.

Таким образом, экспрессия PD-L1 и FOXP3 на TILs не оказывала достоверного влияния на выживаемость без прогрессирования у больных мПКР на фоне иммунотерапии ниволумабом и не несла предиктивной значимости.

Дискуссия

У 23 больных мПКР, включенных нами в программу расширенного доступа к препарату, частота объективных эффектов на фоне лечения, определяемая в соответствии с критериями irRECIST, достигла 21,7%. Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования процесса для всей группы оказалась всего 4 мес., однолетняя беспрогрессивная выживаемость составила 18%, а у 5 больных сохраняется клинический эффект от 9 до 14+ мес. Эти показатели в целом соответствуют результатам других более крупных исследований, которые указывают на то, что отдельная группа пациентов (15–20%) получает максимальный выигрыш от использования данного подхода. Именно в этой группе регистрируются относительно высокие показатели беспрогрессивной и общей выживаемости [11–13]. При этом среднее время наблюдения за пациентами в нашей группе небольшое – всего 10 мес., и медиана общей выживаемости не достигнута.

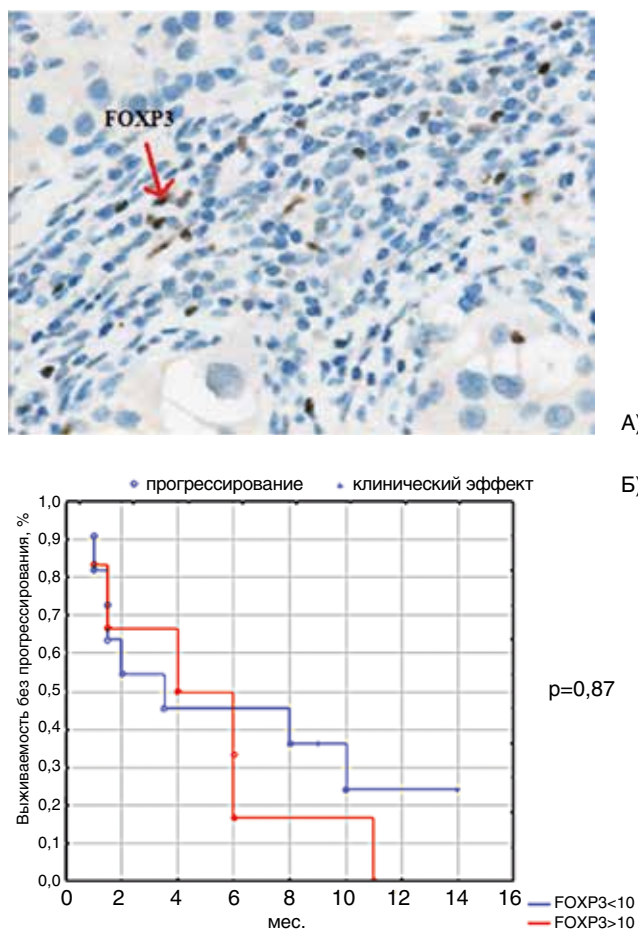


Рисунок 7. Экспрессия FOXP3 на TILs (А) и ее влияние на выживаемость без прогрессирования заболевания (Б)

Результаты представленного исследования указывают на низкую токсичность и хорошую переносимость ниволумаба и данного иммунотерапевтического подхода в целом у больных мПКР. Аутоиммунные осложнения 3–4 стадий отмечены лишь в 13% случаев и хорошо контролировались глюкокортикоидными препаратами. Тем не менее у 1 (4,3%) больного на фоне терапии было зарегистрировано обострение ХПН, потребовавшее проведения диализа. Невысокая частота побочных эффектов позволяет изучать данный препарат в комбинированных или последовательных/альтернирующих режимах с другими ингибиторами контрольных точек, а также таргетными препаратами. Предварительные результаты исследования I–II фаз уже продемонстрировали возможность комбинированного использования ниволумаба и ипилимумаба в редуцированных дозах, атезолизумаба и бевацизумаба,

авелумаба и акситиниба, пембролизумаба и акситиниба, а также пембролизумаба и леватиниба [14].

Дополнительный анализ продемонстрировал, что развитие гипотиреоза в серии наших наблюдений в 100% случаев ассоциировалось с регистрацией объективного эффекта на фоне терапии ниволумабом. Таким образом, данный вид токсичности, в основе которого, вероятнее всего, лежат аутоиммунные нарушения, может косвенно свидетельствовать об эффективности индуцированного противоопухолевого иммунного ответа в результате анти-PD-1-терапии. При этом степень выраженности гипотиреоза не превышала 1–2 стадий и он хорошо корригировался с помощью заместительной терапии.

При анализе потенциальных предиктивных и прогностических клинических факторов количество предшествующих линий терапии не оказывало достоверного влияния на выживаемость без прогрессирования больных ($p=0,2$). При этом принадлежность больных к группе риска в соответствии с моделью MSKCC не утратила своей прогностической значимости. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных с благоприятным прогнозом достоверно превышала данный показатель у больных с промежуточным и плохим прогнозом и составила 8 и 2 мес. соответственно ($p=0,028$). Очевидно, что больные с плохим прогнозом особенно остро нуждаются в более эффективной противоопухолевой терапии, в том числе основанной на комбинации таргетных препаратов и регуляторов контрольных точек иммунного ответа.

При анализе молекулярных факторов экспрессия PD-L1 и FOXP3 на TILs не обладала предиктивной или прогностической значимостью у больных мПКР, получавших иммунотерапии ниволумабом. С другой стороны, независимым молекулярным фактором, предсказывающим достижение объективного эффекта, т.е. сокращение размеров отдаленных метастазов на 30% и более, являлся исходно повышенный уровень sPD-1. Нам сложно объяснить данный факт, но, возможно, повышенное содержание растворимой формы PD-1-рецептора в сыворотке может косвенно свидетельствовать о его избыточной экспрессии в опухолево-инфильтрирующих лимфоцитах и, соответственно, указывать на наличие мишени для ниволумаба. Безусловно, необходимы дополнительные клинические исследования по валидации данного потенциального маркера и поиску других биомаркеров, которые позволят более рационально и с большей эффективностью использовать новый иммунотерапевтический подход.

Информация об авторах

Мария С. Саяпина, к.м.н., аспирант (2013–2016) отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Никита А. Савелов, к.м.н., руководитель отделения патоморфологии ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Нина В. Любимова, д.м.н., проф., в.н.с. лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Юрий С. Тимофеев, к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Дмитрий А. Носов, д.м.н., проф., руководитель отделения противоопухолевого лечения ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия e-mail: nosov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-31-38

For citation: Sayapina M.S., Savyolov N.A., Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Nosov D.A. Outcome of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated by anti-PD-1 therapy in expanded access program: clinical efficacy and potential biomarkers for nivolumab therapy. *Malignant Tumours* 2018; 3:31–38 (In Russ.)

Outcome of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated by anti-PD-1 therapy in expanded access program: clinical efficacy and potential biomarkers for nivolumab therapy

M.S. Sayapina¹, N.A. Savyolov², N.V. Lyubimova¹, Yu.S. Timofeev¹, D.A. Nosov³

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

² Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department, Istra, Moscow Region, Russia

³ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: nosov@mail.ru

Abstract: Therapy with immune checkpoints inhibitors (anti-PD-1 therapy) has become the standard of care for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients with resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKI). Identification of reliable predictive markers for anti-PD-1 therapy would help to select patients who are most likely to respond to checkpoints inhibitors. This article represents the results of treatment of 23 mRCC patients who received nivolumab as part of the expanded access program in Russia. All patients demonstrated resistance to previous lines of TKI therapy. Overall response rate for nivolumab was 21.7 % with median progression-free survival of 4 months (95%CI=1.37–10.04). The median overall survival was not reached with the median follow-up of 10 months (3–14 months). The grade 3–4 toxicity was observed in 3 (13 %) pts. Favorable MSKCC prognosis before treatment, the initial level of sPD-1 exceeding the estimated threshold value and the development of any grade hypothyroidism after treatment initiation were associated with greater progression free survival. The number of preceding lines of TKI therapy, the level of PD-L1 and FOXP3 expression on tumor-infiltrating leukocytes (TILs) did not significantly affect progression-free survival in this group of mRCC patients. The efficacy and toxicity profile of nivolumab corresponded to the results of phase 2–3 trials.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, anti-PD-1

Information about the authors

Mariya S. Sayapina, MD, PhD Med, post-graduate student (2013–2016) of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Nikita A. Savyolov, MD, PhD Med, Head of the Department of Pathomorphology, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Nina V. Lyubimova, MD, DSc Med, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Yuriy S. Timofeev, MD, PhD Med, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Dmitriy A. Nosov, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Antitumor Treatment, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: nosov@mail.ru

Литература • References

1. Motzer R. J. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 37. P. 1803–1813.
2. Thompson R. H., Dong H., Kwon E. D. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. No. 2. P. 709–715.
3. Choueiri T. K., Figueroa D. J., Fay A. P. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin. Cancer Res.* 2015. No. 21. P. 1071–1077.
4. Choueiri T. K., Fishman M. N., Escudier B. J. Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): biomarker-based results from a randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2014. No. 32. 5s (suppl; abstr 5012).
5. Choueiri T. K., Fishman M. N., Escudier B. et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): association of biomarkers with clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (suppl; abstr 4500).
6. Li Z. et al. PD-L1 Expression Is Associated with Tumor FOXP3+ Regulatory T-Cell Infiltration of Breast Cancer and Poor Prognosis of Patient. *J. Cancer.* 2016. Vol. 7 (7). P. 784–793.
7. Hou J., Yu Z., Xiang R., Li C., Wang L., Chen S. et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer. *Exp. Mol. Pathol.* 2014. Vol. 96. P. 284–291.
8. Geng Y., Wang H., Lu C., Li Q., Xu B., Jiang J. et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3 (+) Tregs in gastric cancer and its clinical significance. *Intern. J. Clinical Oncology.* 2015. Vol. 20. P. 273–281.
9. Powderly J. D., Koeppen H., Hodi F. S. et al. Biomarkers and associations with the clinical activity of PD-L1 blockade in a MPDL3280A study. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (suppl; abstr 3001).
10. Rossille D. et al. sPD-L1 in blood and diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2014. P. 1–9.
11. Motzer R. J. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 1803–1813.
12. Motzer R. J., Rini B. I., McDermott D. F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 1430–1437.
13. Motzer R. J., Rini B. I., McDermott D. F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 1430–1437.
14. Rini B. I., McDermott D. F., Hammers H., Bro W., Bukowski R. M. et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J. Immunotherapy of Cancer.* 2016. Vol. 4. P. 81.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48

Цитирование: Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А., Яковлева Л.П., Ходос А.В. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта // Злокачественные опухоли 2018; 3:39-48

Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта

М.А. Кропотов¹, В.А. Соболевский², А.А. Лысов², Л.П. Яковлева¹, А.В. Ходос¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: В связи с анатомическими особенностями орофарингеальной зоны при злокачественных опухолях зачастую необходимо выполнять расширенные и расширенно-комбинированные вмешательства, что может привести к значительным функциональным и эстетическим нарушениям. Основные способы реконструкции можно разделить на группы регионарных и свободных лоскутов. Несмотря на множество публикаций по реконструкции дефектов полости рта с использованием свободных и регионарных лоскутов, существует немного сообщений, в которых эти два способа сравнивались бы между собой по уровню восстановления функций глотания, жевания, дыхания и речи. В исследование включено 58 больных раком слизистой оболочки полости рта, которым было выполнено хирургическое лечение в самостоятельном (17 пациентов) или комбинированном (41 пациент) плане. По результатам проведенной работы использование подподбородочного перемещенного и лучевого свободного лоскутов является методом выбора для замещения дефектов слизистой оболочки и мягких тканей полости рта у пациентов с первичным и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Подподбородочный лоскут имеет преимущества по интра- и послеоперационным временным показателям и параметрам качества жизни пациентов, не ухудшая данные локорегионарного контроля.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, рак полости рта, реконструктивная хирургия, подподбородочный лоскут

Проблема заболеваемости и лечения злокачественных опухолей орофарингеальной области, среди которых 90% составляют эпителиальные, является социально значимой. В России в 2013 г. выявлено 11 697 заболевших раком полости рта и ротоглотки, и этот показатель продолжает неуклонно расти. Несмотря на визуальную локализацию, до 70% опухолей выявляется на III–IV стадиях [1]. Хирургическое вмешательство является ключевым этапом в комплексном и комбинированном лечении данной категории пациентов. Операция, как правило, выполняется на первом этапе, затем в зависимости от факторов прогноза планируется адъювантная лучевая или химиолучевая терапия [2]. В силу анатомических особенностей полости рта и ротоглотки как при локализованных, так и местно-распространенных опухолевых процессах необходимо выполнять расширенные и расширенно-комбинированные оперативные вмешательства [3]. В результате подобных операций происходит нарушение дыхания, жевания, глотания, речеобразования, возникают выраженные эстетические нарушения, что приводит к тяжелой психологической травме и социальной дезадаптации. Мнения многих отечественных и зарубежных авторов сходятся на преимуществе одномоментного с удалением опухоли восстановления дефекта [4–8]. Способ реконструктивной операции определяется многими показателями.

В современной реконструктивной хирургии полости рта и ротоглотки существует несколько основных способов замещения послеоперационных дефектов, которые можно разделить на две группы: регионарные и свободные. По мере накопления клинического опыта возник

вопрос об их преимуществах и недостатках. Дискуссия ведется в основном в отношении трех аспектов [9]: эстетический и функциональный результат со стороны реципиентного и донорского ложа, количество осложнений и стоимость лечения.

В последние годы особое внимание уделяется использованию лучевого и подподбородочного лоскутов, проводятся исследования, которые сравнивают их по различным параметрам [10–15]. Вышеупомянутые лоскуты снискали популярность среди хирургов по всему миру благодаря простому процессу выкраивания, хорошему кровоснабжению и относительно низкому количеству осложнений со стороны донорского ложа [9, 16]. В то же время Ф. Шонауэр (F. Schonauer) с соавторами считают, что решающим в выборе метода реконструкции является локализация и размер дефекта, а не тип перемещаемых тканей [10]. Эти же факторы влияют на частоту и характер осложнений, т.е., по сути, неправильный выбор пластического материала для замещения определенного дефекта приводит к реализации осложнений [17, 18].

Подподбородочный лоскут [19, 20] нашел широкое применение среди хирургов при реконструкции полости рта [21–23], реконструкции носа [24], глотки [25, 26], средней и нижней зоны лица [21, 27, 28]. Лоскут имеет довольно длинную сосудистую ножку (до 8 см), широкую дугу ротации и относительно большие размеры кожной площадки (до 7–18 см). Из достоинств данного лоскута авторы отмечают простоту выкраивания, низкое количество местных осложнений, малозаметный рубец в подчелюстной области после забора лоскута и минимальные

нарушения мимики [22, 23, 29–32]. Описано несколько вариантов подподбородочного лоскута: кожно-мышечный, кожный, мышечно-фасциальный (включающий поверхностную шейную фасцию и подкожную мышцы шеи), кожно-мышечно-костный и даже свободный реваскуляризованный.

Из недостатков этого способа пластики можно отметить густой волосяной покров кожи подчелюстной области у мужчин. Особенно это касается реконструкции дефектов орофарингеальной области. По опыту А.Х. Тагания (A.H. Taghinia) с коллегами не следует применять данный вид пластики у облученных больных ввиду резкого увеличения послеоперационных осложнений [33]. Т.Л. Чоу (T. L. Chow) и С.Л. Мертен (S. L. Merten) с коллегами [34, 30] также склоняются к выбору другого способа реконструкции у больных после облучения. Возможность ранения краевой ветви лицевого нерва во время выкраивания подчелюстного лоскута варьирует в диапазоне от 0 до 17 %, но при аккуратной препаровке и использовании интраоперационной нейростимуляции удается избежать этого осложнения [27, 33, 35].

Использование подчелюстного лоскута оправдано лишь в случае высокодифференцированного рака и при отсутствии поражения I уровня шейных лимфоузлов. Т.Л. Чоу (T. L. Chow) на основании 10 наблюдений пишет, что онкологические результаты сопоставимы с таковыми при использовании других способов реконструкции при пластике подчелюстным лоскутом у больных с первичными низкодифференцированными и распространенными злокачественными опухолями полости рта [34]. По данным А.А. Эмин (A. A. Amin) с соавторами [36], пластика подчелюстным лоскутом возможна у больных с поражением регионарных лимфоузлов до N1. Автор настоятельно рекомендует выполнять фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи на первом этапе перед формированием трансплантата, а при необходимости использовать другой лоскут, если у хирурга возникают сомнения относительно радикальности предстоящей операции. Из 21 пациента в этом исследовании ни у одного не возникло рецидива опухоли [36].

Использование микрососудистой техники в реконструктивной хирургии позволило расширить показания для хирургического лечения опухолей орофарингеальной области. Преимуществами лучевого лоскута являются прекрасная гибкость, тонкость, легкость забора, постоянство анатомии и длинная сосудистая ножка, сосуды большого калибра [37, 38] и множество вариантов перфузии лоскута (орто- или ретроградно, венозный отток по поверхностным или по глубоким венам). В многочисленных публикациях Д.С. Соутар (D. S. Soutar) с соавторами сообщили о применении радиального лоскута предплечья для реконструкции стенок полости рта [39, 40], а Б.С. Ченг (B. S. Cheng) применил этот лоскут для реконструкции языка [41]. Также Б.С. Ченг (B. S. Cheng) и М. Ха-

токо (M. Hatoko) с коллегами с успехом использовали лоскут для реконструкции твердого и мягкого неба [41, 42]. При реконструкции дефектов в области головы и шеи возможен симультанный забор лоскута второй хирургической бригадой, что значительно сокращает продолжительность хирургического вмешательства.

Помимо этих преимуществ нужно указать и на недостатки лоскута. Все авторы сходятся во мнении, что время операции и длительность послеоперационного периода выше в группе свободных лоскутов [10–15]. Так как забор лоскута подразумевает полное прекращение кровотока в дистальном сегменте лучевой артерии, кровоснабжение кисти обеспечивается только за счет локтевой артерии и оставшихся передней и задней межкостных ветвей [43]. Значительным недостатком является внешний вид донорского места. Пациенту достаточно часто приходится избегать ношения одежды с коротким рукавом по эстетическим соображениям [44–47]. Помимо проблем с заживлением донорского места встречаются и другие осложнения, такие как отек, снижение силы захвата кистью, ограничение разгибания в лучезапястном суставе, снижение чувствительности ввиду повреждения ветвей лучевого нерва и снижение холодовой толерантности [47].

Перечисленные недостатки могут склонить как хирурга, так и пациента к выбору другого лоскута. Альтернативные методы с меньшей морбидностью донорского места могут с успехом использоваться для реконструкции мягкотканых дефектов практически с теми же показаниями, что и у лучевого лоскута предплечья [48].

Нарушение речи, равно как и глотания, особенно выражено после субтотальной или тотальной глосsectомии, и обеспечение адекватной подвижности культи языка является одной из целей реконструкции. Пластичность лучевого трансплантата позволяет больным лучше говорить после реконструкции языка, тогда как степень нарушения глотания больше зависит от объема резекции. В свою очередь, Т.Т. Сюэй (T. T. Tsue) с коллегами отмечают, что при пластике свободными мягкоткаными лоскутами самостоятельное глотание восстанавливалось в четыре раза чаще по сравнению с группой перемещенных лоскутов [12]. Дж.П. О'Нейл (J. P. O'Neill) с соавторами, оценив те же два способа реконструкции, пишут, что речь пациентов была заметно лучше в группе лучевого лоскута [14]. Ряд авторов считает, что стоимость лечения в стационаре выше в группе свободных трансплантатов за счет продолжительности операции и работы двумя бригадами хирургов [12, 13]. А. Деганелло (A. Deganello) с коллегами в своей работе отмечают, что перемещенные лоскуты, не увеличивая затрат на лечение, являются методом выбора у пациентов с плохим соматическим статусом [49]. По мнению тех же авторов, эти лоскуты могут быть реальной альтернативой лучевому трансплантату при замещении малых и средних дефектов полости рта и ротоглотки. Следует отметить, что помимо работ А. Деганелло

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса в орофарингеальной области при замещении дефекта лучевым и подподбородочным лоскутом

Вид реконструкции	Распространенность (Т)				Всего
	T2	T3	T4a	Рецидив	
Подподбородочный лоскут	5 (20,8 %)	10 (41,6 %)	2 (8,3 %)	7 (29,2 %)	24
Лучевой лоскут	4 (11,7 %)	17 (50,0 %)	3 (8,8 %)	10 (29,4 %)	34
Всего	9 (15,5 %)	27 (46,7 %)	5 (8,6 %)	17 (30,0 %)	58

Таблица 2. Локализация опухоли орофарингеальной области при замещении дефекта лучевым и подбородочным лоскутом

Вид реконструкции	Локализация опухоли				Всего
	Язык	Дно полости рта	Щека	Ротоглотка	
Подподбородочный лоскут	13 (54,2 %)	8 (33,3 %)	2 (8,3 %)	1 (4,1 %)	24
Лучевой лоскут	12 (35,3 %)	8 (23,5 %)	10 (29,4 %)	4 (11,8 %)	34
Всего	25 (43,1 %)	16 (27,5 %)	12 (20,7 %)	5 (8,6 %)	58

(А. Deganello) в литературе имеется немного сообщений, где в группу сравнения со свободными трансплантатами входят другие перемещённые лоскуты, так как забор лоскутов с шеи или лица увеличивает количество рубцов в указанных эстетически значимых областях, а также предшествующая лучевая терапия и/или необходимость выполнения двусторонней шейной диссекции часто вынуждает хирургов отказываться от кожно-мышечных лоскутов на ножке из области шеи [50, 51].

Так, Дж.А. Пейфадар (J.A. Payfadar) и Ю.А. Пател (U.A. Patel) предпочитают подчелюстной трансплантат лучевому при замещении дефектов полости рта до 40 см² [19]. Авторы пришли к выводу, что при меньшем количестве осложнений и койко-дней он не уступает микрохирургическому способу пластики по уровню восстановления речи и глотания. Большее количество местных осложнений в группе лучевого лоскута, по их мнению, может быть объяснено применением его у больных с более распространенными процессами и чаще – у больных после лучевой терапии [19]. Т.Л. Чоу (T.L. Chow) и соавторы придерживаются аналогичного мнения, т.е. видят в подчелюстном лоскуте реальную альтернативу лучевому аутоотрансплантату при замещении дефектов полости рта, а также то, что реконструкция с использованием подчелюстного лоскута более чем на 150 % дешевле [34].

Несмотря на множество зарубежных публикаций по реконструкции дефектов полости рта с использованием свободных и регионарных лоскутов, существует немного сообщений, в которых эти два способа сравнивались бы между собой по уровню восстановления функций глотания, жевания, дыхания и речи, что во многом и явилось целью нашей работы.

В исследование включено 58 больных раком слизистой оболочки полости рта, которым было выполнено хирургическое лечение в самостоятельном (17 пациентов) или комбинированном (41 пациент) плане. Набор клинического материала осуществлялся в двух клиниках: в Мо-

сковском клиническом научном центре им. А.С. Логинова и Национальном онкологическом центре им. Н.Н. Блохина за период с 2005 по 2017 г. Критериями включения пациентов в данное исследование являлось то, что для улучшения функциональных и эстетических результатов лечения, а также для профилактики возможных осложнений больным выполнялась реконструкция дефекта в полости рта следующими двумя способами: лучевым реваascularизированным (34 пациента) или подподбородочным перемещенным (24 пациента) лоскутами. Показаниями для применения данных способов реконструкции являлась локализация опухолевого процесса в полости рта и ротоглотке, а также определенная распространенность. Как показано в табл. 1, наиболее часто данные виды реконструкции применялись при распространенности опухолевого процесса, соответствующей символу Т2 – Т3 (36 пациентов (61,6 %)), реже – при более распространенных опухолевых процессах (Т4а) (8,6 %), а также при рецидивах после ранее проведенного лучевого лечения. Причем размер рецидивных опухолей соответствовал размеру первичных процессов. Подподбородочный лоскут чаще применялся при локализованных опухолевых процессах (Т2), чем лучевой лоскут (20,8 и 11,7 % соответственно) (см. табл. 1).

Основным показанием для использования подподбородочного лоскута стала локализация опухолевого процесса в области языка и дна полости рта (87,5 %). В то же время лучевой лоскут, являясь более универсальным пластическим материалом, использовался также для замещения дефектов щеки, в том числе и комбинированных (29,4 %), и ротоглотки (11,8 %) (табл. 2).

Всем пациентам одновременно с удалением первичного очага выполнялась шейная лимфодиссекция различного объема. Необходимо отметить, что 38 пациентам произведена лимфодиссекция на стороне локализации первичной опухоли (65,5 %), а 20 (34,5 %) больным – удаление клетчатки шеи с двух сторон, причем данный объем операции чаще применялся у пациентов, которым для рекон-



Рисунок 1. Рак слизистой оболочки дна полости рта T4aN0M0 с распространением на подвижную часть языка

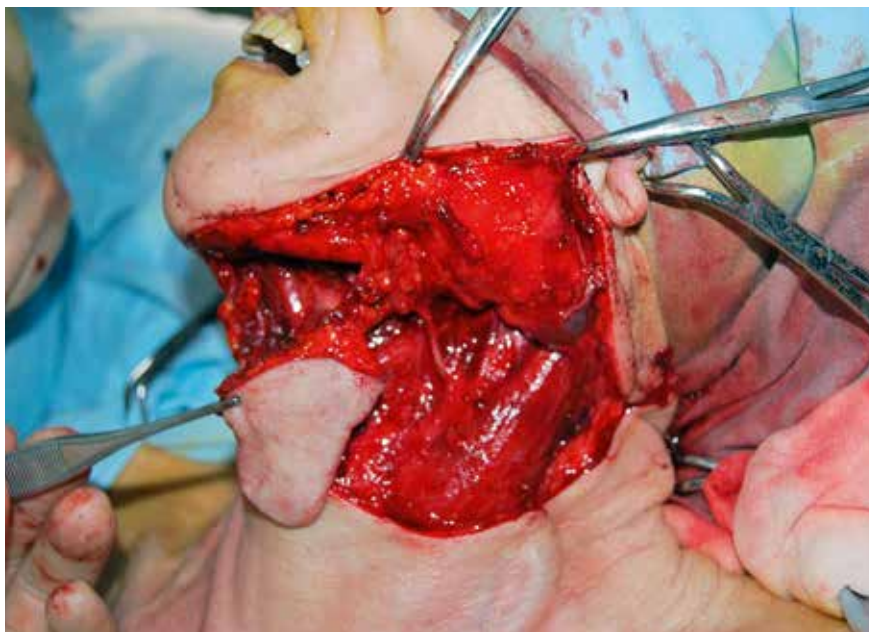


Рисунок 2. Подподбородочный лоскут на питающей ножке

струкции дефекта использовался подподбородочный лоскут (46,2 и 23,5% соответственно). Это связано с тем, что данный вид реконструкции чаще применялся у пациентов с локализацией опухолевого процесса в передних отделах дна полости рта и языка, часто распространявшегося за среднюю линию, что и являлось показанием для превентивной лимфодиссекции с контралатеральной стороны шеи (рис. 1–4).

Общеизвестно, что наличие регионарных метастазов, особенно в подчелюстной области, является относительным противопоказанием для применения подподбородочного лоскута. В таких случаях рекомендуют использовать другой метод реконструкции. Мы в своей работе при невозможности использования лоскута с гомолатеральной стороны выкраивали подподбородочный лоскут на питающих сосудах с контралатеральной стороны. При пересечении лицевой артерии и вены выше места отхождения сосудов, питающих лоскут, последний становится достаточно мобильным для замещения дефектов полости рта центральной и переднебоковой локализации. Данный подход нами осуществлялся не только при поражении лимфоузлов подчелюстной области гомолатеральной стороны (4 пациента), но и при наличии сиалоаденита подчелюстной слюнной железы



Рисунок 3. Внешний вид пациентки спустя 4 мес. после операции



Рисунок 4. Подподбородочный лоскут, вид спустя 4 мес. после операции

в результате распространения первичной опухоли на выводной проток и вследствие этого – сложности мобилизации питающей ножки лоскута (2 пациента), а также у двух больных – при ранее выполненных оперативных вмешательствах на шее в объеме лимфодиссекции и удаления подчелюстной слюнной железы по поводу опухоли. Таким образом, в нашем исследовании у 8 пациентов (33,3%) использовался контралатеральный подподбородочный лоскут. В двух случаях при мобилизации

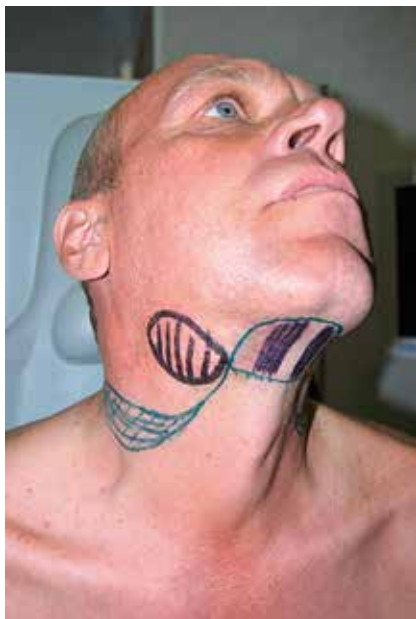


Рисунок 5. Дооперационная разметка. Размечены линии разрезов кожи, кожная площадка подподбородочного лоскута, выделен конгломерат пораженных лимфатических узлов



Рисунок 6. Разметка питающих сосудов подподбородочного лоскута на контралатеральной стороне



Рисунок 7. Удаленные первичный очаг, клетчатка шеи справа и слева



Рисунок 8. Подподбородочный лоскут на питающих сосудах с контралатеральной стороны

клетчатки с метастатически измененными узлами травмированы питающие сосуды лоскута, что привело к изменению плана реконструктивного этапа (рис. 5–8).

В результате сравнения параметров самого оперативного вмешательства и послеоперационного периода при использовании двух методов реконструкции дефектов было выявлено, что лучевым лоскутом замещались большие по площади дефекты: 31,7 и 27,8 см² соответственно, но время оперативного вмешательства (293 и 511 мин.), длительность послеоперационного периода (10,3 и 13,5 дней) и зондового питания (9,2 и 12,2 дня) были значительно меньше при использовании подподбородочного лоскута (табл. 3). Возможно, различия в последних двух параметрах обусловлены не только особенностями самих лоскутов, но и в определенной степени большей площадью замещаемого дефекта, который чаще локализовался в ротоглотке, что неизбежно приводило к более длительной функциональной реабилитации пациента. Необходимо также отметить, что во всех случаях применения лучевого лоскута пациент на сутки помещался в отделение реанимации, в то время как при использовании подподбородочного лоскута вечером переводился

в палату отделения. Кроме того, при применении лучевого лоскута работа осуществлялась двумя бригадами хирургов. Послеоперационные осложнения несколько чаще отмечались при использовании подподбородочного лоскута (16,6 и 13,6%) – возможно, за счет краевых некрозов этого лоскута. В то же время в одном случае отмечен полный некроз лучевого лоскута (рис. 9–13).

Помимо оценки объективных показателей применения различных пластических материалов, нам показалось важным оценить субъективные качественные параметры с точки зрения самого пациента. Это исследование было проведено по методу опросника (нами применен опросник оценки качества жизни EORTC QLQ-H@N 35), в котором пациенты определяли различные качественные характеристики в виде цифровых значений. На основании анализа опросника было выявлено, что использование двух вышеуказанных лоскутов равнозначно по таким параметрам, как глотание, речь и поперхивание. В то же время качество жизни по таким категориям, как боль, открывание рта, потеря веса и контакт с людьми, при использовании лучевого лоскута ниже. Такой важный параметр для пациента, перенесшего противоопухолевое лечение, как ощущение

Таблица 3. Параметры операции и послеоперационного периода при различных видах реконструкции дефекта в полости рта

Вид пластического материала	Площадь дефекта (см ²)	Длительность операции (мин.)	Длительность послеоперационного периода (дни)	Длительность зондового питания (дни)
Лучевой лоскут	31,7	511	13,5	12,2
Подподбородочный лоскут	27,8	293	10,3	9,2



Рисунок 9. Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти cT4aN0M0



Рисунок 12. Внешний вид пациента спустя 3 мес. после операции



Рисунок 10. Состояние после удаления первичного очага



Рисунок 11. Этап адаптации лучевого лоскута



Рисунок 13. Лучевой лоскут 3 мес. после операции

рака слизистой оболочки полости рта с использованием лучевого лоскута, хуже, чем при применении подподбородочного лоскута. Это, вероятно, обусловлено большим объемом удаляемых тканей, длительностью оперативного вмешательства и отрицательными последствиями в донорской зоне при использовании лучевого лоскута.

При динамическом наблюдении за пациентами прогрессирование заболевания в различные сроки отмечено у 11 из 58 больных (18,9%), причем преимущественно в виде рецидива первичной опухоли (8 случаев (13,8%)) и реже – в виде рецидива регионарных метастазов (3 случая (5,2%)). При использовании подподбородочного лоскута не отмечено увеличения частоты местного рецидива по сравнению с группой больных, которым применялся лучевой лоскут (3 (12,5%) и 5 (14,7%) случаев соответственно), что косвенно подтверждает тот факт, что выкраивание пластического материала на гомолатеральной стороне, выполненное по показаниям, или на контралатеральной стороне при наличии регионарных метастазов не приводит к увеличению местных рецидивов.

Таким образом, использование подподбородочного перемещенного и лучевого свободного лоскутов является методом выбора для замещения дефектов слизистой оболочки и мягких тканей полости рта у пациентов с первичным и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. В то же время подподбородочный лоскут имеет преимущества по интра- и послеоперационным временным показателям и параметрам качества жизни пациентов, не ухудшая данные локорегионального контроля.

себя больным, также ниже при применении лучевого лоскута. Таким образом, субъективные ощущения у пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу

локального рецидива, являются временными показателями и параметрами качества жизни пациентов, не ухудшая данные локорегионального контроля.

Информация об авторах:

Михаил А. Кропотов, д. м. н., в. н. с. отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: drkropotov@mail.ru

Владимир А. Соболевский, д. м. н., зав. отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Андрей А. Лысов, врач отделения черепно-челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Лилия П. Яковлева, к. м. н., зав. отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: l.yakovleva@mknc.ru

Артем В. Ходос, врач отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: khodos.av@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48

For citation: Kropotov M. A., Sobolevskiy V. A., Lysov A. A., Yakovleva L. P., Khodos A. V. The use of submental local flap and radial free flap for the reconstruction of defects in patients with oral cancer. *Malignant Tumours* 2018; 3:39–48 (In Russ.)

The use of submental local flap and radial free flap for the reconstruction of defects in patients with oral cancer

M. A. Kropotov¹, V. A. Sobolevskiy², A. A. Lysov², L. P. Yakovleva¹, A. V. Khodos¹

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

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

Abstract:

Introduction. Due to anatomical features, surgical treatment of oral cancer can lead to significant functional and esthetic defects. Main methods of reconstruction can be divided into groups of local and free flaps. There are lots of publications devoted to reconstruction of defects of oral cavity with the use of local and free flaps, but only few of them contain the comparison of these methods in the aspect of functional results.

Materials and methods. A total of 58 patients with oral cancer were included in our study. All patients received surgical treatment with one-time reconstruction of defect. In 34 cases we used free radial flap and in 24 – submental local flap.

Results. The use of submental flap has advantages in the intraoperative time, time of recovery, functional results, with the same locoregional control.

Conclusions. We suggest submental local flap and radial free flap to be the method of choice in reconstruction of mucosa and soft tissues defects in patients with primary and recurrent oral cancer.

Keywords: head and neck, oral cancer, reconstructive surgery, submental flap

Information about the authors:

Mikhail A. Kropotov, MD, DSc Med, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia, e-mail: drkropotov@mail.ru

Vladimir A. Sobolevskiy, MD, DSc Med, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Andrey A. Lysov, MD, Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Liliya P. Yakovleva, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia, e-mail: lyakovleva@mknc.ru

Artem V. Khodos, MD, Department of Head and Neck Tumors, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia, e-mail: khodos.av@gmail.com

Литература • References

1. Подвязников С. О., Пачес А. И., Пустынский И. Н., Таболиновская Т. Д. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации. Мат. научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта», Самара, 16–17 апреля 2010 г. Москва, 2011. С. 42. [Podvyaznikov S. O., Paches A. I., Pustynskii I. N., Tabolinovskaya T. D. Epidemiologiya raka slizistoi obolochki polosti rta i sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu s dannoi patologiei v Rossiiskoi Federatsii (Epidemiology of cancer of the oral mucosa and the state of oncological care for the population with this pathology in the Russian Federation). *Mat. nauchn. konf. "Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya raka slizistoi obolochki polosti rta"* (Proc. Science Conf. «Modern methods of diagnosis and treatment of cancer of the oral mucosa»). Samara, April 16-17, 2010. Moscow, 2011. P. 42 (In Russ.)].
2. Кропотов М. А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2003. [Kropotov M. A. Organosokhranyayushchie i rekonstruktivnye operatsii na nizhnei chelyusti v kombinirovannom lechenii raka slizistoi obolochki polosti rta: Diss. dokt. med. nauk (Organ-preserving and reconstructive operations on the mandible in the combined treatment of mucosal cancer of the oral cavity: Dr. med. sci. thesis). Moscow, 2003 (In Russ.)].
3. Любаев В. Л. Хирургический метод в лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 1985. [Lyubaev V. L. Khirurgicheskii metod v lechenii mestno-rasprostranennogo raka slizistoi obolochki polosti rta i rotoglotki: Avtoref. diss. dokt. med. nauk (Surgical method in the treatment of locally advanced cancer of the oral and oropharyngeal mucosa: Extended abstract Dr. med. sci. thesis). Moscow, 1985 (In Russ.)].
4. Блохин Н. Н. Об особенностях операций кожной пластики при лечении опухолей // Вопросы онкологии. Москва, 1956. Т. 2. №6. С. 700–705. [Blokhn N. N. Ob osobennostyakh operatsii kozhnoi plastiki pri lechenii opukholei (On the features of operations of skin plasty in the treatment of tumors). *Voprosy onkologii*. Moscow, 1956. Vol. 2. No. 6. P. 700–705 (In Russ.)].
5. Неробеев А. И. Пластика обширных дефектов мягких тканей головы и шеи сложными лоскутами с осевым сосудистым рисунком: Дисс. ... д-ра. мед. наук. Москва, 1982. [Nerobeev A. I. Plastika obshirnykh defektov myagkikh tkanei golovy i shei slozhnymi loskutami s oseвым sosudistym risunkom: Diss. dokt. med. nauk (Plasty of extensive defects in the soft tissues of the head and neck with complex flaps with axial vascular pattern: Dr. med. sci. thesis). Moscow, 1982 (In Russ.)].
6. Соболевский В. А. Реконструктивная хирургия в лечении больных с местно распространенными опухолями костей, кожи и мягких тканей: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2008. [Sobolevskii V. A. Rekonstruktivnaya khirurgiya v lechenii bol'nykh s mestno rasprostranennymi opukholyami kostei, kozhi i myagkikh tkanei: Diss. dokt. med. nauk (Reconstructive surgery in the treatment of patients with locally advanced tumors of bones, skin and soft tissues: Dr. med. sci. thesis). Moscow, 2008 (In Russ.)].
7. Sebastian P. Salvage surgery and primary reconstruction for recurrent oral cancer following radial radiotherapy – an eight year experience. *2nd Intern. Congress on Oral Cancer*, New Delhi, India. 1991. P. 83.
8. Филатов В. П. Пластика на круглом стебле // Вестник офтальмологии. 1917. Т. 34. №4–5. С. 149. [Filatov V. P. Plastika na kruglom steble. *Vestnik oftal'mologii*. 1917. Vol. 34. No. 4–5. P. 149. (In Russ.)].
9. Bussu F., Gallus R., Navash V., Bruschini R., Tagliabue M., Almadori G., Paludetti G., Calabrese L. Contemporary role of pectoralis major regional flaps in head and neck surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2014. Vol. 34. P. 327–341.
10. Schonauer F. et al. Submental flap as an alternative to microsurgical flap in intraoral post-oncological reconstruction in the elderly. *Int. J. Surg.* 2016. Vol. 33. Suppl. 1. P. S51–S56. Epub 2016 May 30. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.051.
11. Cordeiro P. G., Hidalgo D. A. Soft tissue coverage of mandibular reconstruction plates. *Head Neck*. 1994. Vol. 16 (2). P. 112–115.
12. Tsue T. T., Desyatnikova S. S., Deleyannis F. W., Futran N. D., Stack B. C. Jr, Weymuller E. A. Jr, Glenn M. G. Comparison of cost and function in reconstruction of the posterior oral cavity and oropharynx. Free vs pedicled soft tissue transfer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997. Vol. 123 (7). P. 731–737.
13. Smeele L. E., Goldstein D., Tsai V., Gullane P. J., Neligan P., Brown D. H., Irish J. C. Morbidity and cost differences between free flap reconstruction and pedicled flap reconstruction in oral and oropharyngeal cancer: Matched control study. *J. Otolaryngol.* 2006. Vol. 35 (2). P. 102–107.
14. O'Neill J. P., Shine N., Eadie P. A., Beausang E., Timon C. Free tissue transfer versus pedicled flap reconstruction of head and neck malignancy defects. *Ir. J. Med. Sci.* 2010. Vol. 179 (3). Epub 2010 Feb 12. P. 337–343. DOI: 10.1007/s11845-010-0468-4.
15. Patel A. V., Thuener J. E., Clancy K., Ascha M., Manzoor N. F., Zender C. A. Submental artery island flap versus free flap reconstruction of lateral facial soft tissue and parotidectomy defects: Comparison of outcomes and patient factors. *Oral Oncol.* 2018. Vol. 78. P. 194–199. Epub 2018 Feb 20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.027.

16. Soutar D. S., Schelier L., Tanner N., McGregor I. The radial forearm flap: a versatile method for intraoral reconstruction. *Br. J. Plast. Surg.* 1983. Vol. 36. P. 1
17. Tanaka N., Yamaguchi A., Ogi K., Kohama G. Sternocleidomastoid myocutaneous flap for intraoral reconstruction after resection of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003. Vol. 61 (10). P. 1179–1183.
18. Уваров А.А. Первичная пластика кожно-мышечными лоскутами после операций по поводу местно-распространенных злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 1986. [Uvarov A. A. Pervichnaya plastika kozhno-myshechnymi loskutami posle operatsii po povodu mestno-rasprostranennykh zlokachestvennykh opukholei polosti rta i rotoqlotki: Avtoref. diss. kand. med. nauk (Primary skin and muscle grafting after surgery for locally advanced malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: Extended abstract Cand. med. sci. thesis). Moscow, 1986. (In Russ.)].
19. Paydarfar J. A., Patel U. A. Submental island pedicled flap vs radial forearm free flap for oral reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 137 (1). P. 82–87.
20. Martin D., Pascal J. F., Baudet J., Mondie J. M., Farhat J. B., Athoum A., Le Gaillard P., Peri G. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993. Vol. 92 (5). P. 867–873.
21. Thomas S., Varghese B. T., Ganesh S. A., Desai K. P., Iype E. M., Balagopal P. G. Oncological Safety of Submental Artery Island Flap in Oral Reconstruction – Analysis of 229. *Cases Indian J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 7 (4). P. 420–424. Epub 2016 Jun 20. DOI: 10.1007/s13193-016-0532-2.
22. Wang W. H., Hwang T. Z., Chang C. H., Lin Y. C. Reconstruction of pharyngeal defects with a submental island flap after hypopharyngeal carcinoma ablation. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2012. Vol. 74 (6). P. 304–309. Epub 2012 Dec 14. DOI: 10.1159/000345100.
23. Sebastian P., Thomas S., Varghese B. T., Iype E. M., Balagopal P. G., Mathew P. C. The submental island flap for reconstruction of intraoral defects in oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2008. Vol. 44 (11). P. 1014–1018. Epub 2008 Jul 11. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.02.013.
24. Koranda F. C., McMahon M. F., Jernstrom V. R. The temporalis muscle flap for intraoral reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 1987. Vol. 113. P. 740–743.
25. Demir Z., Velidedeoglu H., Celebioglu S. Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. Vol. 115. P. 38–44. DOI: 10.1097/01.PRS.0000153040.15640.2F.
26. Salgado C. J., Mardini S., Chen H. C., Chen S. Critical oropharyngocutaneous fistulas after microsurgical head and neck reconstruction: Indications for management using the “tissue-plug” technique. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003. Vol. 112. P. 957–963. DOI: 10.1097/01.PRS.0000076219.62225.07.
27. Yilmaz M., Menderes A., Barutcu A. Submental artery island flap for reconstruction of the lower and mid face. *Ann. Plast. Surg.* 1997. Vol. 39. P. 30–35. DOI: 10.1097/0000637-199707000-00005.
28. Tan O., Atik B., Parmaksizoglu D. Soft-tissue augmentation of the middle and lower face using the deepithelialized submental flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007. Vol. 119. P. 873–879. DOI: 10.1097/01.prs.0000252002.76466.cf.
29. Huang L., Wang W. M., Gao X., Yuan Y. X., Chen X. Q., Jian X. C. Reconstruction of intraoral defects after resection of cancer with two types of submental artery perforator flaps. *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* 2018. Vol. 56 (1). P. 34–38. Epub 2017 Nov 22. DOI: 10.1016/j.bjoms.2017.11.001.
30. Merten SL1, Jiang RP, Caminer D. The submental artery island flap for head and neck reconstruction. *ANZ J. Surg.* 2002. Vol. 72 (2). P. 121–4.
31. Lee J. C., Lai W. S., Kao C. H., Hsu C. H., Chu Y. H., Lin Y. S. Multiple-parameter evaluation demonstrates low donor-site morbidity after submental flap harvesting. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2013. Vol. 71 (10). P. 1800–1808. Epub 2013 May 3. DOI: 10.1016/j.joms.2013.03.018.
32. Pistre V., Pelissier P., Martin D., Lim A., Baudet J. Ten years of experience with the submental flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001. Vol. 108 (6). P. 1576–1581.
33. Taghinia A. H., Movassaghi K., Wang A. X., Pribaz J. J. Reconstruction of the upper aerodigestive tract with the submental artery flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009. Vol. (2). P. 562–570. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181977fe4.
34. Chow T. L., Chan T. T., Chow T. K., Fung S. C., Lam S. H. Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007. Vol. 120. P. 431–436. DOI: 10.1097/01.prs.0000267343.10982.dc.
35. Rohd S., Netterville J. Submental Myocutaneous Flap Reconstruction for Oral Defect (Poster presentation) (presenter).
36. Amin A. A., Sakkary M. A., Khalil A. A., Rifaat M. A., Zayed Sh. B. The submental flap for oral cavity reconstruction: Extended indications and technical refinements. *Head Neck Oncol.* 2011. Vol. 3. P. 51. Published online 2011 Dec 20. DOI: 10.1186/1758-3284-3-51.

37. Muhlbauer W., Olbrisch R. R., Herndl E., Stock W. Die Behandlung der Halskontraktur nach Verbrennung mit dem freien Unterarmklappen. *Chirurg.* 1981. Vol. 52. P. 635.
38. Muhlbauer W., Herndl E., Stock W. The forearm flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. Vol. 70. P. 336.
39. Soutar D. S., McGregor I. A. The radial forearm flap for intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986. Vol. 78. P. 1
40. Soutar D. S., Widdowson W. P. Immediate reconstruction of the mandible using a vascularized segment of the radius. *Head Neck Surg.* 1986. Vol. 39. P. 176.
41. Cheng B. S. Free forearm flap transplantation in repair and reconstruction of tongue defects. *Chung Hua Kou Chiang Tsa Chih.* 1983. Vol. 18. P. 39.
42. Hatoko M., Harashina T., Inoue T., Tanaka I., Imai K. Reconstruction of palate with radial forearm flap: a report of 3 cases. *Br. J. Plast. Surg.* 1990. Vol. 43. P. 350.
43. McCormack L. J., Cauldwell E. W., Anson B. J. Brachial and antebrachial arterial patterns. A study on 750 extremities. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1953. Vol. 96. P. 43.
44. Bardsley A. F., Soutar D. S., Elliot D., Batchelor A. G. Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. *Plast. Reconstr. Surg.* 1990. Vol. 86. P. 287.
45. Boorman J. G., Brown J. A., Sykes P. J. Morbidity in the forearm flap donor arm. *Br. J. Plast. Surg.* 1987. Vol. 40. P. 207.
46. Soutar D. S., Tanner S. B. The radial forearm flap in the management of soft tissue injuries of the hand. *Br. J. Plast. Surg.* 1984. Vol. 37. P. 18.
47. Timmons M. J., Missotten F. E. M., Poole M. D., Davies D. M. Complications of radial forearm flap donor sites. *Br. J. Plast. Surg.* 1986. Vol. 39. P. 176
48. Wolff K. D., Holze F., Nolte D. Perforator flaps from the lateral lower leg for intraoral reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004. Vol. 113. P. 107.
49. Deganello A., Gitti G., Parrinello G., Muratori E., Larotonda G., Gallo O. Cost analysis in oral cavity and oropharyngeal reconstructions with microvascular and pedicled flaps. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica.* 2013. Vol. 33. P. 380–387.
50. Азизян Р., Кропотов М., Мудунов А., Соболевский В., Доброхотова В., Подвязников С., Танеева А., Матякин Е. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи/под ред. Матякина Е. Г. Москва: Изд-во «Вердана», 2009. 224 с. [Azizyan R., Kropotov M., Mudunov A., Sobolevskii V., Dobrokhotova V., Podvyaznikov S., Taneeva A., Matyakin E. Rekonstruktivnye operatsii pri opukholyakh golovy i shei (Reconstructive surgery for head and neck tumors). Matyakina E. G. (ed). Moscow: Izd. Verdana, 2009. 224 p. (In Russ.)].
51. Матякин Е. Г., Уваров А. А. Пластика при дефектах в области рта и ротоглотки кожно-мышечным лоскутом на подкожной мышце // Стоматология. 1986. №3. Т. 65. С. 45–48. [Matyakin E. G., Uvarov A. A. Plastika pri defektakh v oblasti rta i rotoglotki kozhno-myshechnym loskutom na podkozhnoi myshtse (Plasty for defects in the mouth and oropharyngeal areas with a musculoskeletal flap on the subcutaneous muscle). *Stomatologiya.* 1986. No. 3. Vol. 65. P. 45–48 (In Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Зыкова Т. А., Рядинская Л. А., Лянова А. А., Шевякова Е. А. и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани // Злокачественные опухоли 2018; 3:49–56

Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани

Л. Ю. Владимирова, Т. А. Зыкова, Л. А. Рядинская, А. А. Лянова, Е. А. Шевякова, О. А. Богомолова, К. А. Новоселова, М. А. Енгибарян

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

Резюме: Целью исследования стала оценка инфицированности опухолевой ткани вирусами группы герпеса и папилломы человека (ВПЧ) у больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ), а также изучение влияния инфицирования ткани опухоли на результаты неоадьювантной противоопухолевой терапии (ХТ). Протестировано 26 образцов тканей опухоли больных ПРГ на наличие ДНК ВПГ-1, 2, ЦМВ, ВЭБ и ВПЧ методом ПЦР. Был установлен высокий уровень инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами при ПРГ, достигающий 92,3 %. Для ВПЧ, напротив, была отмечена невысокая распространенность (19,2 %), в том числе 11,5 % случаев с ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР), 7,7 % – высокого риска (ВКР). Показаны достоверные различия в частоте выявления исследуемых возбудителей ($p < 0,05$). В большей степени был распространен ВЭБ (73,1 %), реже остальных регистрировался ВПГ-1, 2 (7,7 %). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия герпесвирусов в ткани опухоли при отсутствии ВПЧ ($p < 0,05$). У больных с отсутствием вирусной контаминации опухолевой ткани эффективность терапии была выше, чем у инфицированных больных (100,0 % против 80,0 %), однако данная разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Достоверной зависимости эффективности ХТ от вида инфицирования также не было выявлено ($p > 0,05$). Тем не менее наличие в опухолевой ткани ВПЧ НКР, ВПГ-1, 2 и в особенности сочетания герпесвирусов с ВПЧ все же заметно снижало процент случаев стабилизации и регрессии опухоли, что заслуживает внимания и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак гортани, полихимиотерапия, таргетная терапия, вирусные инфекции, герпесвирусы, вирус папилломы человека

Введение

Злокачественные новообразования гортани являются одной из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. Среди опухолей головы и шеи рак гортани составляет 65–70 % [1]. Традиционным методом лечения больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ) остается комплекс мероприятий с применением лучевого лечения, химиотерапии и оперативного вмешательства в объеме комбинированной ларингэктомии. Большинство больных к подобному объему хирургического лечения не готовы, так как наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функции значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию [2].

В соответствии с современными стандартами лечения больных плоскоклеточным раком гортани индукционная химиотерапия позволяет выбрать пациентов с опухолями, чувствительными к дальнейшему лечению, с последующим проведением минимально калечащих хирургических вмешательств на ранних этапах [3, 4].

Появление таргетных препаратов открыло новый этап в лечении пациентов с ПРГ. Известно, что при плоскоклеточном раке головы и шеи и, в частности, при ПРГ экспрессируется рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), повышение его экспрессии обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [5]. Таким образом, мишенью при лечении указан-

ной категории больных становится РЭФР. К препаратам, воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста, относится цетуксимаб – представитель высокоактивных моноклональных антител (АТ) класса G, механизм действия которого, в отличие от стандартной неселективной химиотерапии, заключается в его избирательном воздействии на РЭФР и связывании с ним. Такое связывание предотвращает активацию рецептора и передачу сигнала по его сигнальному пути и приводит к угнетению инвазии опухолевых клеток в нормальные ткани, препятствуя распространению опухоли в другие органы. Считается, что препарат также угнетает способность опухолевых клеток исправлять повреждения после химио- и лучевой терапии и подавляет процесс образования новых кровеносных сосудов в толще опухоли, что приводит к общему угнетению опухолевого роста [6, 7]. Результаты ряда крупных рандомизированных международных клинических исследований продемонстрировали эффективность включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [8]. Получены данные об увеличении медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в два раза при добавлении цетуксимаба к химиотерапии (ХТ) с использованием цисплатина и 5-фторурацила [9].

Развитие порядка 12–15 % всех злокачественных опухолей связано с наличием вирусных агентов, среди которых одну из лидирующих позиций занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), ответственный за возникновение почти

трети онкологических заболеваний [10]. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости орофарингеальной зоны у лиц молодого возраста, при этом частота ассоциированного поражения рака и ВПЧ колеблется в пределах 20–90% в зависимости от образа жизни индивидуума [11, 12]. Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольших первичных опухолях, а также, возможно, обладающую высокой чувствительностью к лекарственному и лучевому лечению. В последнее время появились работы, в которых показана высокая эффективность лучевого лечения и химиотерапии с применением цетуксимаба в лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака [12, 13].

Значительный онкогенный потенциал могут проявлять и вирусы группы герпеса. Для вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) доказана ассоциация с возникновением ряда онкологических заболеваний [14], и в настоящее время ведется активное изучение данного возбудителя при орофарингеальном раке и раке гортани, в том числе и его влияния на исход заболевания [15]. Уже имеются работы, подтверждающие наличие ДНК и маркера латентной инфекции вируса Эпштейна – Барр LMP-1 в опухолевых клетках при ПРГ и сопряженность его с повышением уровня АТ к белкам литической инфекции ВЭБ [16–18]. Имеются данные о несомненном присутствии в ткани опухоли гортани и других представителей герпесвирусов – вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [17–20].

На данный момент в литературе нет единого мнения о наличии ассоциации перечисленных возбудителей с развитием ПРГ. Однако важно проследить, влияет ли наличие герпесвирусной инфекции (ГВИ), а также ее сочетание с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) на эффективность неоадьювантной противоопухолевой терапии, в том числе и в зависимости от вида применяемых препаратов (ХТ с применением цетуксимаба и без него). Если для ВПЧ-ассоциированного рака уже имеются сведения о лучшей эффективности таргетной терапии [12, 13], то для ПРГ с наличием ГВИ данных о взаимодействии с таким видом ХТ пока не получено.

Целью данного исследования стала оценка инфицированности ткани опухоли вирусами группы герпеса и папилломы человека у больных раком гортани, а также изучение влияния инфицирования на результаты противоопухолевого лечения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 26 больных, получивших лечение в РНИОИ в период 2015–2016 гг. У всех пациентов

был гистологически верифицированный плоскоклеточный рак гортани различной степени дифференцировки (10 человек – с высокодифференцированным раком G1, 14 – с умеренно дифференцированным раком G2, два – с низкодифференцированным ПРГ), из них один пациент – с I стадией ПРГ, один – со II стадией, 22 – с III стадией и два – с IV стадией ПРГ. Все больные раком гортани были лицами мужского пола в возрасте 55–68 лет. 12 пациентов (основная группа) получили противоопухолевое лечение по схеме: цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в/в капельно в 1-й день лечения (нагрузочная доза), далее – по 250 мг/м² в/в капельно в 8-й и 15-й дни; цисплатин в дозе 100 мг/м² в/в капельно в 1-й день; 5-фторурацил – по 500 мг/м² в/в капельно с 1-го по 4-й дни лечения. 14 больных ПРГ (контрольная группа) получили по аналогичной схеме цисплатин, 5-фторурацил, но без цетуксимаба. Курсы ХТ проводились каждые три недели. Всем больным после завершения двух запланированных неоадьювантных курсов ХТ была выполнена фиброларингоскопия для оценки результатов лечения. Эффективность ХТ оценивалась согласно критериям ВОЗ [21].

Материалом для исследования служили образцы тканей опухоли, взятые интраоперационно по завершении двух курсов ХТ. Было обследовано 26 больных ПРГ. Из гомогенизированных образцов тканей опухоли была выделена ДНК методом сорбции на колонках с силиконовой мембраной (Qiagen). Определение ДНК ВПГ-1, 2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, а также ВПЧ низкого (НКР) и высокого канцерогенного риска (ВКР) осуществляли методом ПЦР в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с использованием наборов «АмплиСенс®EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», «АмплиСенс®HSV I, II-FL», «АмплиСенс®ВПЧ 6/11-FL», «АмплиСенс®ВПЧ 16/18-FL», «АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс®ВПЧ ВКР генотип-FL», разработанных ФБУН ЦНИИЭ.

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения качественных признаков выборок применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при уровне значимости $0,05 < p < 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности.

Результаты и обсуждение

Частота вирусного инфицирования опухолевой ткани при ПРГ

Уровень инфицирования тканей опухоли герпесвирусами у больных ПРГ составил 92,3%. В основной группе больных ГВИ регистрировалась несколько чаще, чем в контрольной: 100,0% против 85,7% ($p > 0,05$).

Таблица 1. Частота выявления ДНК герпесвирусов в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности ХТ (n=26)

Возбудитель (в том числе в форме моно- и микст- инфицирования)	Частота выявления вирусной ДНК		Варианты эффекта после ХТ			
			Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПГ-1, 2	2	7,7 % ¹	1	50,0 %	1	50,0 %
ЦМВ	11	42,3 % ¹	2	18,2 %	9	81,8 %
ВЭБ	19	73,1 % ¹	5	26,3 %	14	73,7 %
ВГЧ-6	6	23,1 % ¹	1	16,7 %	5	83,3 %
ВПЧ (всего)	5	19,2 % ¹	2	40,0 %	3	60,0 %
ВПЧ НКР	3	11,5 % ¹	2	66,7 %	1	33,3 %
ВПЧ ВКР	2	7,7 % ¹	0	0,0 %	2	100,0 %

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

Таблица 2. Частота выявления ДНК герпесвирусов в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности разных видов ХТ

Возбудитель (в том числе в форме моно- и микст- инфицирования)	Частота выявления вирусной ДНК		Варианты эффекта после ХТ			
			Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа – ХТ + цетуксимаб (n=12)						
ВПГ-1, 2	1	8,3 % ¹	0	0,0 %	1	100,0 %
ЦМВ	5	41,7 % ¹	1	20,0 %	4	80,0 %
ВЭБ	11	91,7 % ¹	2	18,2 %	9	81,8 %
ВГЧ-6	3	25,0 % ¹	1	33,3 %	2	66,7 %
ВПЧ (всего)	2	16,7 % ¹	1	50,0 %	1	50,0 %
ВПЧ НКР	2	16,7 % ¹	1	50,0 %	1	50,0 %
ВПЧ ВКР	0	0,0 % ¹	0	0,0 %	0	0,0 %
Контрольная группа – ХТ (n=14)						
ВПГ-1, 2	1	7,1 % ¹	1	100,0 %	0	0,0 %
ЦМВ	6	42,9 % ¹	1	16,7 %	5	83,3 %
ВЭБ	8	57,1 % ^{1,3}	3	37,5 %	5	62,5 %
ВГЧ-6	3	21,4 % ¹	0	0,0 %	3	100,0 %
ВПЧ (всего)	3	21,4 % ²	1	33,3 %	2	66,7 %
ВПЧ НКР	1	7,1 % ¹	1	100,0 %	0	0,0 %
ВПЧ ВКР	2	14,3 % ¹	0	0,0 %	2	100,0 %

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

² установлена тенденция к достоверным различиям между возбудителями (p<0,1)

³ установлены достоверные различия между группами (p<0,05)

В табл. 1 и 2 представлено сравнение частоты выявления каждого из возбудителей среди пациентов с ПРГ (учитывались случаи и моно-, и микст-инфицирования). Показано достоверное преобладание ВЭБ-инфицирования опухолевой ткани по сравнению с остальными вирусами (p<0,05), его частота составила 73,1 %. Вторым по распространенности при ПРГ оказался ЦМВ –

42,3 % случаев. Данный возбудитель регистрировался практически вдвое реже, чем ВЭБ (p=0,024). На сходном уровне регистрировались ВГЧ-6 и ВПЧ – 23,1 и 19,2 % соответственно (уровень значимости различий от ВЭБ p=0,000; тенденция к достоверности различий ВПЧ от ЦМВ при p=0,066). Реже остальных при ПРГ регистрировался ВПГ-1, 2 – 7,7 % (p<0,05).

Таблица 3. Выявление сочетаний ГВИ и ПВИ в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности ХТ (n=26)

Показатель	Частота инфицирования			Варианты эффекта после ХТ			
				Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	% от числа «+»	абс.	%	абс.	%
Инфицирование не выявлено	1	3,8%	–	0	0,0%	1	100,0%
Всего инфицировано	25	96,2%	–	5	20,0%	20	80,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	20	76,9% ¹	80,0%	3	15,0%	17	85,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	4	15,4% ¹	16,0%	2	50,0%	2	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	1	3,8% ¹	4,0%	0	0,0%	1	100,0%
Основная группа – ХТ + цетуксимаб (n=12)							
Инфицирование не выявлено	0	0,0%	–	0	0,0%	0	0,0%
Всего инфицировано	12	100,0%	–	2	16,7%	10	83,3%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	10	83,3% ¹	83,3%	1	10,0%	9	90,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	2	16,7% ¹	16,7%	1	50,0%	1	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	0	0,0% ¹	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Контрольная группа – ХТ (n=14)							
Инфицирование не выявлено	1	7,1%	–	0	0,0%	1	100,0%
Всего инфицировано	13	92,9%	–	3	23,1%	10	76,9%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	10	71,4% ¹	76,9%	2	20,0%	8	80,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	2	14,3% ¹	15,4%	1	50,0%	1	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	1	7,1% ¹	7,7%	0	0,0%	1	100,0%

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

Для ВПЧ в целом была отмечена невысокая частота инфицирования опухолевой ткани, составившая 19,2%. Среди ВПЧ-положительных незначительно преобладали случаи выявления типов низкого канцерогенного риска, чем высокого (p>0,05). На долю ВПЧ НКР (6-й и 11-й типы) пришлось 11,5% (60,0% от числа ВПЧ-положительных); 6-й тип был выявлен у одного больного, 11-й – у двоих. ВПЧ ВКР был обнаружен у 7,7% (40,0% от числа ВПЧ-положительных), в данном случае выявлен только 16-й тип вируса.

Также было проведено сравнение различных вариантов инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами и ВПЧ (табл. 3). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия ГВИ при отсутствии ПВИ по сравнению с частотой сочетания герпесвирусной и папилломавирусной инфекций (p<0,05) и папилломавирусной моноинфекции (p<0,05). Наличие герпесвирусов в тканях опухолей чаще регистрировалось в основной группе, а ВПЧ, напротив, чаще в контрольной, однако различия между группами не были статистически значимыми (p>0,05).

Влияние вирусного инфицирования опухолевой ткани на результат ХТ

Учитывая, что больные с отсутствием вирусной контаминации ткани опухоли были только в контрольной груп-

пе, сравнение эффективности ХТ в зависимости от статуса инфицирования проводили в общей когорте обследованных. В группе неинфицированных стабилизацию или частичный регресс опухоли наблюдали у одного пациента (100%), в группе инфицированных – у 20 больных (80%), (p>0,05).

В связи с тем, что даже в общей группе обследованных был только один больной без вирусной контаминации ткани опухоли, мы посчитали необходимым сравнить эффективность ХТ в зависимости от вида возбудителей и вариантов их сочетаний.

В обеих группах не было установлено статистически значимой зависимости исхода ХТ от вариантов вирусного инфицирования ткани опухоли, (p>0,05). Тем не менее нельзя не отметить лучший ответ на терапию среди больных с ВПЧ ВКР (см. табл. 1), что соотносится с данными литературы [13]. У пациентов, ткани опухоли которых были инфицированы ВГЧ-6 и ЦМВ, также наблюдался лучший ответ на химиотерапию: стабилизация или частичный регресс опухоли был у 83,3 и 81,8% больных соответственно (см. табл. 1). При ВПГ-1,2-инфицировании опухолевой ткани ПРГ прогрессировал в 50,0% случаев, а при наличии ВПЧ НКР – в 66,7%. В доступной литературе пока не имеется достаточно сведений о влиянии вирусов группы герпеса и ВПЧ низкого онкогенного риска на эффективность

ХТ, что может служить основанием для дальнейших исследований с расширением выборки.

Также требует внимания тот факт, что среди больных обеих групп удельный вес стабилизации или частичной регрессии опухоли был значительно ниже при сочетании ГВИ и ПВИ в ткани опухоли. Терапия оказывалась эффективной для таких пациентов лишь в 50,0 % случаев в обеих группах, тогда как при наличии только ГВ стабилизация или частичная регрессия опухолевого процесса была достигнута в 80 % в основной и в 90 % в контрольной группе. Мы не исключаем возможности усугубления онкомодулирующего потенциала данных возбудителей при их сочетании, что может в итоге сказываться на эффективности ХТ. Наличие ВПЧ-моноинфекции в опухолевой ткани также отличалось более высоким показателем эффективности (100 %). Однако такой вариант инфицирования был отмечен лишь у одного человека, поэтому сравнение в данном случае не представляется корректным и требует дальнейшего расширения выборки.

Мы также сравнили эффективность неoadъювантной химиотерапии в зависимости от ее вида без учета статуса инфицирования ткани опухоли. Частота стабилизации или частичной регрессии опухолевого процесса у больных основной группы с включением цетуксимаба была выше, чем у больных контрольной группы (83,3 % против 78,6 %), однако разница эта не была статистически значимой

($p > 0,05$). Вместе с тем считаем необходимым отметить, что в основной группе наряду со стабилизацией (у пяти больных) наблюдался и частичный регресс опухоли (также у пяти больных). В контрольной группе была зарегистрирована только стабилизация опухолевого процесса.

Выводы

Таким образом, был установлен высокий уровень инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами при ПРГ, достигающий 92,3 %. Для ВПЧ, напротив, отмечена невысокая распространенность (19,2 %), преимущественно за счет типов низкого онкогенного риска. Из всех возбудителей в большей степени был распространен ВЭБ, реже остальных регистрировался ВПГ-1,2 ($p < 0,05$). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия герпесвирусов в ткани опухоли при отсутствии ВПЧ ($p < 0,05$). Статистически значимой зависимости эффективности ХТ от наличия и вида инфицирования не было выявлено ($p > 0,05$). Тем не менее наличие в опухолевой ткани ВПЧ НКР, ВПГ-1,2 и в особенности сочетания ГВИ с ПВИ заметно снижало процент случаев стабилизации и регрессии опухоли, что заслуживает внимания и требует дальнейшего исследования.

Информация об авторах:

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aanet.ru

Татьяна А. Зыкова, к. м. н., зав. лабораторией вирусологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Людмила А. Рядинская, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Аза А. Лянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Елена А. Шевякова, биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: eash.2016@yandex.ru

Ольга А. Богомолова, м. н. с. лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: olia_bogomolova20@mail.ru

Кристина А. Новоселова, к. м. н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: knovoselova@me.com

Марина А. Енгибарян, к. м. н., зав. отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: mnoi@list.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56

For citation: Vladimirova L. Yu., Zykova T. A., Ryadinskaya L. A., Lyanova A. A., Shevyakova E. A. et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Malignant Tumours* 2018; 3:49–56 (In Russ.)

Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer

L. Yu. Vladimirova, T. A. Zykova, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, E. A. Shevyakova, O. A. Bogomolova, K. A. Novoselova, M. A. Engibaryan

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

Abstract: The purpose of the study was to assess the infection of tumor tissues with herpesviruses and human papillomavirus (HPV) in patients with squamous cell carcinoma of the larynx (SCCL) and to reveal the impact of viral infections of tumor tissues on the effectiveness of neoadjuvant therapy. DNAs of HSV1,2, CMV, EBV and HPV were studied by PCR in 26 samples of tumor tissues. We revealed a high level of herpesvirus infection in SCCL tumor tissues (up to 92.3 %), while HPV infection was less frequent – 19.2 %, including low-risk HPV (LR HPV, 11.5 %) and high-risk HPV (HR HPV, 7.7 %). Significant differences in the detection rates of the studied pathogens were found ($p < 0.05$). EBV was more frequent (73.1 %), and HSV1,2 detection rate was the lowest (7.7 %). The prevalence of herpesvirus presence in tumor tissue in the absence of HPV was detected ($p < 0.05$). The effectiveness of therapy was higher in patients without viral infections, compared to infected patients (100.0 vs. 80.0 %), but the difference was nonsignificant ($p > 0.05$). There was no significant dependence of the chemotherapy effectiveness on the type of infection ($p > 0.05$). However, the presence of LR HPV, HSV1,2 and especially combinations of herpesviruses with HPV in tumor tissues reduced the number of cases of tumor stabilization and regression which is noteworthy and requires further research.

Keywords: squamous cell carcinoma of the larynx, polychemotherapy, targeted therapy, viral infections, herpesviruses, human papillomavirus

Information about the authors:

Liubov Yu. Vladimirova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Medical Treatment, Head of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aanet.ru

Tatiana A. Zykova, MD, PhD Med, Head of the Laboratory of Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Liudmila A. Ryadinskaya, MD, PhD Med, oncologist, Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

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

Elena A. Shevyakova, biologist, Laboratory of Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: eash.2016@yandex.ru

Olga A. Bogomolova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: olia_bogomolova20@mail.ru

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

Marina A. Engibaryan, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: mar457@yandex.ru

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. С. 504–510. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I.,

- Matishov D. G. Analysis of the occurrence of oncological diseases in the Rostov region. Spatial-time statistic. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013. No. 7. P. 504–510. (In Russ.).
2. Чойнзонов Е. Л., Белевич Ю. В., Чижевская С. Ю., Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2016. № 3 (15). С. 91–96. [Choinzonov E. L., Belevich Yu. V., Chizhevskaya S. Yu. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx, *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2016. Vol. 15. No. 3. P. 91–96. (In Russ.).]
 3. Владимирова Л. Ю., Агиева А. А., Енгибарян М. А. Применение анти-EGFR моноклональных антител при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи // Вопросы Онкологии. 2015. № 4 (61). С. 580–582. [Vladimirova L. Y., Aghieva A. A., Engibaryan M. A. Anti-EGFR monoclonal antibodies in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Voprosy Onkologii*. 2015. Vol. 61. No. 4. P. 580–582. (In Russ.).]
 4. Рожков В. А., Андреев В. Г., Мардынский В. А. и др. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения распространенного (IV стадии) рецидивного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 10–13. [Rozhkov V. A., Andreev V. G., Mardynsky V. A. et al. Comparative results of surgical and combined treatment of advanced (IV stage) recurrent laryngeal cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2009. Vol. 31. No. 1. P. 10–13. (In Russ.).]
 5. Романов И. С. Эрбитукс – инструмент повышения эффективности комплексного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2013. № 1 (6). С. 38–44. [Romanov I. S. Erbitux – a tool for increasing the effectiveness of the complex treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*. 2013. Vol. 6. No. 1. P. 38–44. (In Russ.).]
 6. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy focus on cetuximab. *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. Suppl. 4. P. S16–S22.
 7. Лянова А. А., Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 4. С. 77–87. [Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molekulyarnye osnovy sovremennoi targetnoi terapii ploskokletochnogo raka yazyka i slizistoi dna polosti rta monoklonal'nymi antitelami (Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity with monoclonal antibodies). *Zlokachestvennye opukholi*. 2017. Vol. 7. No. 4. P. 77–87. (In Russ.).]
 8. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Sequential chemoradiotherapy (ScRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 7. No. S15. P. 6010.
 9. Vermorken J. B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. No. 11. P. 1116–1127.
 10. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol. 4. P. e609–16.
 11. Thun M. J., Delancey J. O., Center M. M. The Global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31. P. 100–110.
 12. Chaturvedi A. K., Engels E. A., Pfeiffer R. M., Hernandez B. Y., Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman M. T., Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch C. F., Wentzensen N., Jordan R. C., Altekruze S., Anderson W. F., Rosenberg P. S., Gillison M. L. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United State. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 32. No. 29. P. 4294–4301.
 13. Геворков А. Р., Бойко А. В., Черниченко А. В., Дарьялова С. Л., Завалишина Л. Э., Рязанцева А. А., Соколов В. В., Гладышев А. А. ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак // Российский онкологический журнал. 2012. № 2. С. 31–34. [Gevorkov A. R., Boiko A. V., Chernichenko A. V., Daryalova S. L., Zavalishina L. E., Ryazantseva A. A., Sokolov V. V., Gladyshev A. A. HPV-associated oropharyngeal cancer (a clinical case). *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2012. No. 2. P. 31–34. (In Russ.).]
 14. Баринский И. Ф., Чешик С. Г. Инфекции, вызванные герпесвирусом человека 4-го типа: болезнь Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта // Медицинская вирусология / ред. Львов Д. К. М.: МИА, 2008. С. 422–425. [Barinsky I. F., Cheshik S. G. Infections caused by human herpesvirus type 4: Epstein-Barr disease, infectious mononucleosis, nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's lymphoma. In: *Medical virology*. ed. Lvov D. K. Moscow: MIA, 2008. P. 422–425. (In Russ.).]
 15. Нистратов Г. П., Светицкий П. В., Зыкова Т. А., Аединова И. В., Волкова В. Л., Баужадзе М. В., Богомолова О. А. Влияние вирусов Эпштейна-Барр и папилломы человека на течение рака органов полости рта // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1145. [Nistratov G. P., Svetitskiy P. V., Zyкова T. A., Aedinova I. V., Volkova V. L., Bauzhadze M. V., Bogomolova O. A. Influence Epstein-Barr virus and human papilloma on the course of oral cancer. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. No. 6. P. 1145. (In Russ.).]
 16. Шилова О. Ю. Ассоциация рака гортани с онкогенными вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр. Автореф: дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008. 23 с. [Shilova O. Yu. Association of laryngeal cancer with oncogenic human papillomaviruses and Epstein-Barr virus. Extended abstract Cand. med. sci. thesis. Novosibirsk, 2008. 23 p. (In Russ.).]

17. Polz D., Polz-Dacewicz M., Morshed K., Pedrycz-Wieczorska A. Prevalence of herpesviruses in patients with larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*. 2011. Vol. 55. P. 177–180.
18. Muderris T., Rota S., Muderris T., Inal E., Fidan I. Does Epstein-Barr virus infection have an influence on the development of laryngeal carcinoma? Detection of EBV by Real-Time Polymerase Chain Reaction in tumour tissues of patients with laryngeal carcinoma. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2013. Vol. 79. No. 4. P. 418–423.
19. Pou A. M., Vrabec J. T., Jordan J., Wilson D., Wang S., Payne D. Prevalence of herpes simplex virus in malignant laryngeal lesions. *Laryngoscope*. 2000. Vol. 110. No. 2. Pt. 1. P. 194–197.
20. Oksuzler O., Tuna E. E., Soyalic H., Ozbek C., Ozdem C. Investigation of the synergism between alcohol consumption and herpes simplex virus in patients with laryngeal squamous cell cancers. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2009. Vol. 266. No. 12. P. 1977–1982.
21. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. 4-е изд, расширенное и дополненное. М: Практическая медицина, 2015. 688 с. [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy (Guide to chemotherapy for neoplastic diseases). Eds. N. I. Perevodchikova, V. A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015. 688 p. (In Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-57-67

Цитирование: Федянин М. Ю., Алиева Ш. А., Владимирова Л. Ю., Иванов А. Н., Катков А. А. и др. Эффективность поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки – результаты популяционного исследования // Злокачественные опухоли 2018; 3:57–67

Эффективность поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки – результаты популяционного исследования

М. Ю. Федянин¹, Ш. А. Алиева², Л. Ю. Владимирова³, А. Н. Иванов⁴, А. А. Катков⁵, Е. С. Кузьмина⁶, В. В. Кулик⁷, Е. И. Матюшина⁸, Л. Ю. Никитина⁹, Р. В. Орлова¹⁰, А. Ю. Повышев¹¹, Э. М. Пшеволоцкий¹², М. С. Рамазанова¹³, Е. В. Смирнова¹⁴, А. Д. Ткачук¹⁵, Н. В. Уланова², О. В. Шалофаст⁶, С. П. Эрдниев¹⁰, С. А. Тюлядин¹

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

² БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

³ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской республики, Чебоксары, Россия

⁵ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер № 2», Саратов, Россия

⁶ ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия

⁷ ГБУЗ «Приморский Краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

⁸ ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия

⁹ ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

¹⁰ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

¹¹ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

¹² БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Киров, Россия

¹⁴ СПб ГБУЗ «Городская больница № 9», Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия

¹⁵ ГАУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия

Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

Резюме:

Цель. Оценить эффективность различных режимов поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен анализ индивидуальных карт 432 пациентов 17 клиник 14 регионов РФ, которые начали терапию по поводу метастатического рака в 2013 г. Основным критерием отбора в исследование являлось отсутствие прогрессирования в течение первых 16 нед. терапии первой линии. Проведено сравнение четырех групп пациентов в зависимости от характера поддерживающей терапии: получавших фторпиримидины, комбинацию фторпиримидинов с бевацизумабом, бевацизумаб в монорежиме и анти-EGFR антитела. Основными критериями оценки эффективности лечения считались выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Статистический анализ проводился в пакете программ SPSS 20.0.

Результаты. Поддерживающая терапия после завершения первой линии лечения была назначена 126 пациентам, большинству проводилась терапия фторпиримидинами (53,1%). Медиана продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии составила 27 мес. против 21 мес. в группе наблюдения ($p=0,01$, $OR=0,78$, 95% ДИ 0,6–1,02). Медиана выживаемости без прогрессирования – 11 против 7 мес. ($p<0,001$, $OR=0,6$, 95% ДИ 0,5–0,8). Наихудшие результаты выживаемости без прогрессирования наблюдались в группе поддерживающего лечения мототерапии бевацизумабом: медиана 10 мес. против 12 мес. в группе монотерапии фторпиримидинами, 10 мес. в группе комбинации фторпиримидинов с бевацизумабом и 14 мес. в группе монотерапии анти-EGFR антителами ($p=0,9$, $OR=1,0$, 95% ДИ 0,9–1,2).

Выводы. Не получено статистических различий в выживаемости при применении различных режимов поддерживающей терапии. Монотерапия бевацизумабом в поддерживающем лечении была ассоциирована с наименьшими показателями выживаемости пациентов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, популяционное исследование, поддерживающая химиотерапия

Введение

В среднем 60–70% больных метастатическим раком толстой кишки завершают первые 16–24 нед. химиотерапии с бевацизумабом или анти-EGFR антителами без прогрессирования [1–4]. В соответствии с современными рекомендациями в дальнейшем пациентов переводят на поддерживающую химиотерапию с до-

бавлением таргетных препаратов [5, 6]. Такой подход значительно увеличивает выживаемость больных в сравнении с наблюдением и является менее токсичной опцией в сравнении с продолжением полноценной первой линии терапии до прогрессирования [7–19]. И если комбинация фторпиримидинов с бевацизумабом стала стандартом такого лечения, то о применении поддерживающей терапии анти-EGFR антителами по результатам

небольших исследований однозначного вывода сделать невозможно [20, 21].

Однако следует отметить, что ни в одном из проведенных к настоящему времени исследований, посвященных поддерживающей терапии, не проводилось сравнения монотерапии фторпиримидинами и комбинации фторпиримидинов и таргетных препаратов. В небольших исследованиях медиана продолжительности жизни при назначении фторпиримидинов в поддерживающей терапии колеблется от 21,6 до 31 мес. или не достигается в ряде работ, что сравнимо с показателями продолжительности жизни при назначении комбинации бевацизумаба и фторпиримидинов или цетуксимаба в монорежиме [22]. Поэтому явно существует пробел в исследованиях: отсутствуют сравнительные исследования этих трех вариантов поддерживающей терапии. Второй момент, отмечаемый многими авторами, – это выбор правильного критерия эффективности при оценке данной стратегии ведения больных. Лучшим критерием является, конечно же, общая выживаемость.

Учитывая вышесказанное, мы приняли решение сравнить эффективность различных режимов поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике различных регионов РФ.

Материалы и методы

Проведен анализ индивидуальных карт больных метастатическим раком толстой кишки 17 клиник 14 регионов РФ:

- НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова;
- Спб ГБУЗ «Городская больница № 9»;
- Спб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер;
- ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»;
- ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ;
- КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГУЗ «Областной онкодиспансер № 2», г. Саратов;
- БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С. Г. Примушко МЗ УР», г. Ижевск;
- БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Чебоксары;
- Сургутская окружная клиническая больница;
- Окружной онкологический центр окружной клинической больницы, г. Ханты-Мансийск;
- Региональный онкологический центр Салехардской окружной клинической больницы;
- ГАУЗ МКУ «Медицинский город», г. Тюмень;

- БУЗ «Клинический онкологический диспансер», г. Омск;
- ГКУЗ «Алтайский клинический онкологический диспансер»;
- ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер».

Критерии включения в исследование: больные метастатическим раком толстой кишки, диагностированным не позднее 2013 г., и обязательно начавшие первую линию химиотерапии в 2013 г. Если такой пациент на текущий момент умер, то на него тоже могла быть заполнена карта.

Критерии объединения данных в группы для последующего анализа:

По режимам химиотерапии пациенты были объединены в три группы:

- оксалаплатин-содержащие режимы (XELOX, FOLFOX, FLOX);
- иринотекан-содержащие режимы (FOLFIRI, XELIRI, IFL, иринотекан в монорежиме);
- фторпиримидины в монорежиме (капецитабин в монорежиме, инфузия фторурацила, струйный фторурацил).

Для анализа эффективности таргетной терапии сравнивались данные по трем группам:

- бевацизумаб – пациенты на бевацизумабе;
- анти-EGFR – пациенты на панитумумабе или цетуксимабе;
- отсутствие таргетной терапии – пациенты, не получавшие таргетную терапию.

Проводилось сравнение четырех групп пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии:

- монотерапия фторпиримидинами;
- комбинация фторпиримидинов с бевацизумабом;
- бевацизумаб в монорежиме;
- анти-EGFR антитела.

Основными критериями оценки эффективности лечения считались выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Выживаемость без прогрессирования на каждой из линий терапий и общая выживаемость анализировались с использованием метода Каплана – Мейера с указанием медианы выживаемости. Выживаемость без прогрессирования считалась от даты начала терапии на каждой линии, при этом наступление события фиксировалось в двух случаях: при прогрессировании заболевания или при смерти пациента. Общая выживаемость считалась от даты начала первой линии химиотерапии. Оценка влияния факторов (пол, возрастная группа, стадия заболевания, локализация первичной опухоли, статус гена KRAS и т.д.) на выживаемость без прогрессирования на каждой из линий терапий и на общую выживаемость проводилась с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (ОР с 95 % ДИ). Достоверность различия выживаемости в группах пациентов оценивалась с использованием критериев Вилкоксона – Гехана, лог-рангового теста и критерия Кокса. Для проверки однородности групп пациентов в зависимости от режимов химиотерапии и различных факторов использовались

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в популяционное исследование, которым проводилась системная терапия по поводу метастатического процесса

Фактор	Количество больных (n=432)
Возраст: среднее (min–max, σ)	57 (22–83, 10,04)
Пол:	
мужской	202 (47 %)
женский	230 (53 %)
Мутационный статус гена KRAS: определялся	195 (45 %)
не определялся	237 (55 %)
Мутация в гене KRAS (n=195): есть	74 (38 %)
нет	120 (62 %)
Локализация первичной опухоли: правые отделы	96 (22 %)
левые отделы	336 (78 %)
Число органов, пораженных метастазами: среднее (min–max, σ)	1,5 (1–5, 0,75)
1	258 (61 %)
2	129 (31 %)
3 и более	35 (8 %)
Органы, пораженные метастазами:	
печень	330 (76 %)
легкие	115 (27 %)
забрюшинные лимфоузлы	81 (19 %)
рецидив	30 (7 %)
лимфоузлы средостения	18 (4 %)
кости	11 (3 %)
брюшина	31 (7 %)
Изолированное поражение метастазами печени:	
только печень	183 (42 %)
печень + другие органы	147 (34 %)
только экстрапеченочные метастазы	102 (24 %)
Первичная опухоль удалена	384 (89 %)
Проведение адъювантной химиотерапии	154 (36 %)
Режим адъювантной химиотерапии (n=154):	
оксалиплатин + фторпиримидины	54 (35 %)
иринотекан +/- фторпиримидины	10 (7 %)
фторпиримидины в монорежиме	9 (58 %)
Среднее число курсов адъювантной химиотерапии	6
Режим первой линии терапии:	
оксалиплатин + фторпиримидины	257 (60 %)
иринотекан +/- фторпиримидины	92 (21 %)
фторпиримидины в монорежиме	83 (19 %)
Таргетный препарат в первой линии: не назначался	313 (72 %)
назначался	119 (28 %)
Препарат таргетной терапии в первой линии (n=119):	
бевацизумаб	89 (75 %)
панитумумаб	15 (12,5 %)
цетуксимаб	15 (12,5 %)
Среднее число курсов первой линии	7
Поддерживающая терапия по окончании первой линии:	
проводилась	126 (29 %)
не проводилась	306 (71 %)
Режим поддерживающей терапии (n=126):	
фторпиримидины	67 (53 %)
бевацизумаб + фторпиримидины	11 (9 %)
бевацизумаб	27 (21 %)
анти-EGFR антитела + фторпиримидины	5 (4 %)
анти-EGFR антитела	16 (13 %)
Среднее число курсов поддерживающей терапии	10
Вторая линия терапии	285 (66 %)
Статус пациента на текущий момент (2016 г.):	
жив	160 (37 %)
умер	272 (63 %)

таблицы частот (критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Исследование было проведено на основе информации из индивидуальных карт 432 больных метастатическим раком толстой кишки. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у менее половины пациентов, которые получали лечение по поводу метастатического заболевания, определялся мутационный статус гена KRAS. Среди пациентов, кому он был определен, в 38 % наблюдений отмечена мутация в гене. Рассматривая характер лечения пациентов ранних стадий, следует отметить, что адъювантная химиотерапия ограничивалась назначением фторпиримидинов у 65 % пациентов. При IV стадии заболевания первичная опухоль была удалена у 81 % больных. В качестве первой линии терапии практически каждому пятому пациенту (19 %) проводилось лечение фторпиримидинами в монорежиме, 27 % больных получали таргетную терапию в первой линии.

Результаты

При медиане наблюдения 32 мес. медиана выживаемости без прогрессирования в первой линии терапии составила 8 мес., а продолжительности жизни – 23 мес. (рис. 1, 2).

Поддерживающая терапия после завершения первой линии лечения была назначена 29 % (126/432) пациентов. При этом большинству – в виде терапии фторпиримидинами в монорежиме: 53 % (67/126). Отмечено влияние проведения поддерживающей терапии на общую выживаемость пациентов: медиана продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии составила 27 против 21 мес. ($p=0,07$ по анализу Cox, $p=0,01$ по Breslow, $OR=0,78$, 95 % ДИ 0,6–1,02) (рис. 3). А также и на выживаемость без прогрессирования: медиана в группе поддерживающей терапии составила 11 против 7 мес. ($p<0,001$ по Breslow, $OR=0,6$, 95 % ДИ 0,5–0,8) (рис. 4).

Однако данная группа без поддерживающей терапии включала пациентов, быстро прогрессирующих, в связи с чем было решено с целью изучения влияния поддерживающей терапии на общую выживаемость отобрать подгруппу больных без прогрессирования в течение первых 16 нед. терапии первой линии ($n=346$, из них 120 (34,7 %) пациентов получали поддерживающую терапию). В данной группе эффект поддерживающей химиотерапии сохранялся, но был не столь выраженным: медиана продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии ($n=120/346$, 34,7 %) составила 27 мес. против 25 мес. ($p=0,3$ по Breslow, $OR=0,9$, 95 % ДИ 0,7–1,2) (рис. 5) в группе наблюдения ($n=226/346$, 65,3 %). При этом сохранялся значимый эффект от проведения поддерживающей терапии на выживаемость без прогрессирования:

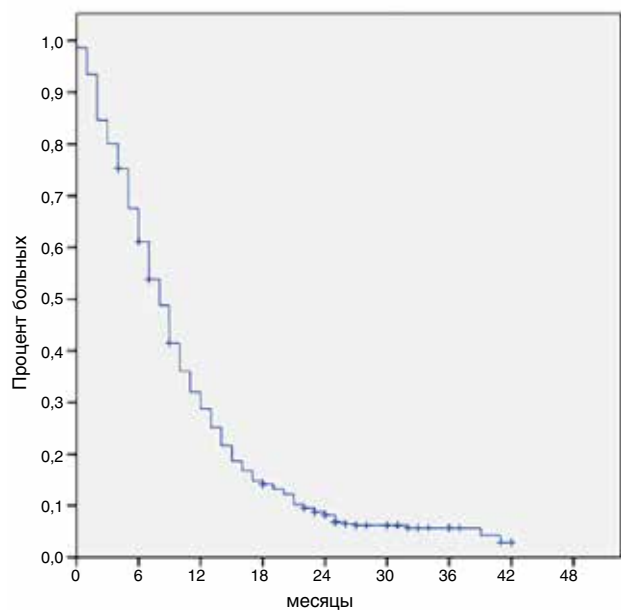


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в первой линии

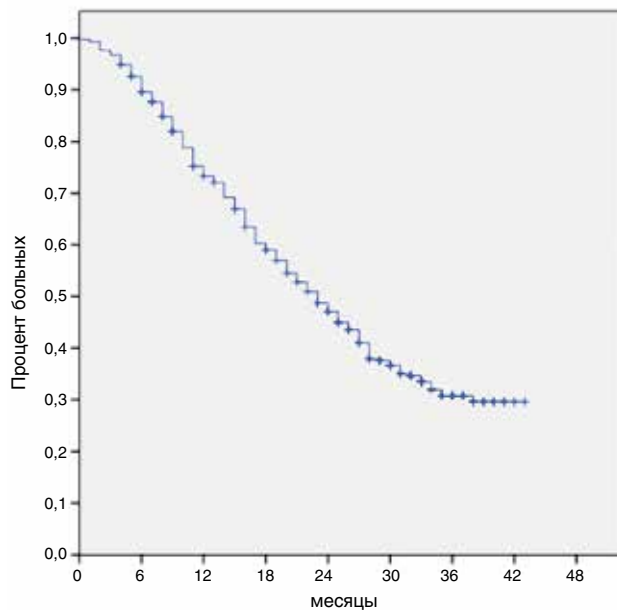


Рисунок 2. Общая выживаемость в первой линии

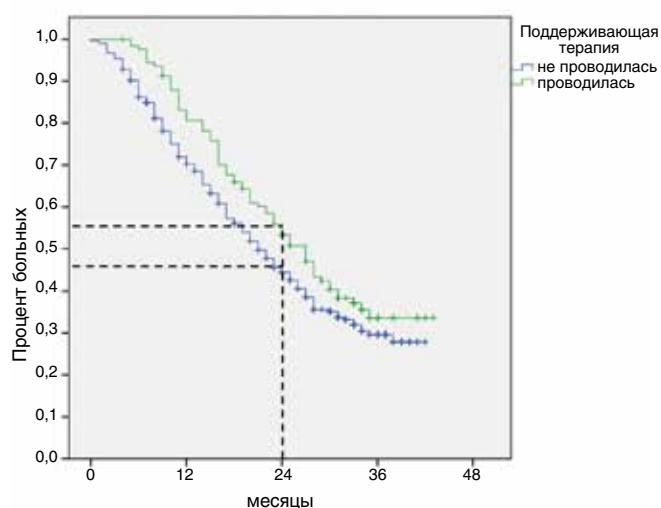


Рисунок 3. Влияние проведения поддерживающей терапии на общую выживаемость пациентов

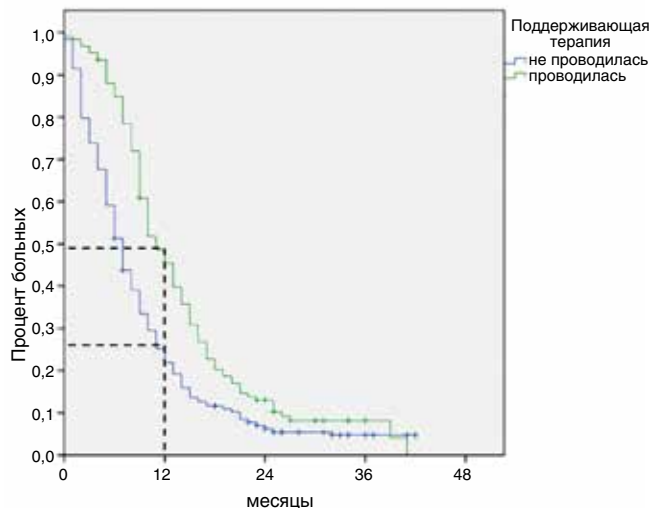


Рисунок 4. Влияние проведения поддерживающей терапии на выживаемость без прогрессирования пациентов

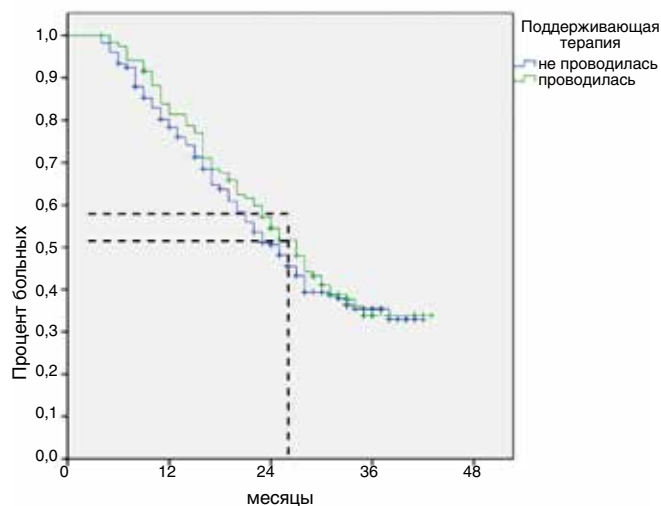


Рисунок 5. Влияние проведения поддерживающей терапии на общую выживаемость пациентов в группе без прогрессирования в течение первых 16 нед. первой линии

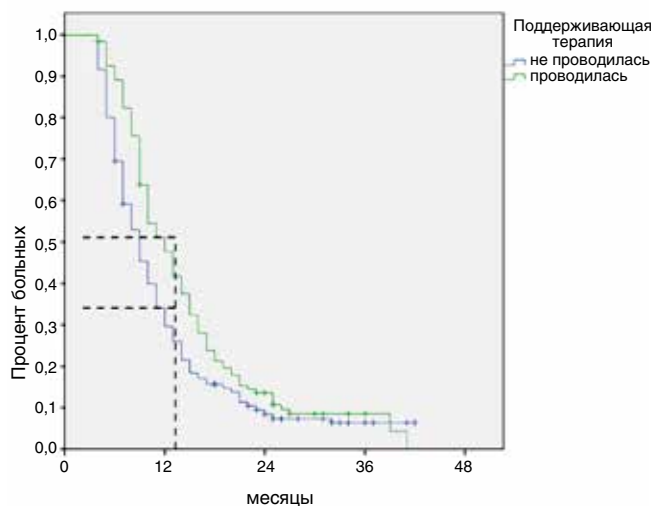


Рисунок 6. Влияние проведения поддерживающей терапии на выживаемость без прогрессирования в группе без прогрессирования в течение первых 16 нед. первой линии

Таблица 2. Выживаемость пациентов в зависимости от характера режима терапии в поддерживающем лечении

Режим поддерживающей терапии	n	Медиана, мес.	P (регрессия Cox)	ОР (95 %ДИ)*
Общая выживаемость				
Фторпиримидины	64	28	0,4	1,1 (0,9–1,3)
Бевацизумаб + фторпиримидины	26	33		
Бевацизумаб	11	20		
Анти-EGFR	19	28		
Выживаемость без прогрессирования				
Фторпиримидины	64	12	0,9	1,0 (0,9–1,2)
Бевацизумаб + фторпиримидины	26	11		
Бевацизумаб	11	10		
Анти-EGFR антитела	19	14		

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал отношения рисков

медиана в группе поддерживающей терапии составила 12 против 9 мес. ($p < 0,001$ по Breslow, ОР=0,7, 95 % ДИ 0,6–0,9) (рис. 6).

В данной группе также отмечено различие в выживаемости пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии. Сравнивались четыре группы пациентов, получавших фторпиримидины, комбинацию фторпиримидинов с бевацизумабом, бевацизумаб в монорежиме и анти-EGFR антитела. Наихудшие результаты общей выживаемости наблюдались в группе поддерживающего лечения только бевацизумабом (рис. 7, 8, табл. 2).

С целью подтверждения независимого влияния данного фактора было проведено сравнение характеристик пациентов без прогрессирования в течение 16 нед. первой

линии, которым назначалась или не назначалась поддерживающая терапия (табл. 3).

Как видно из табл. 3, по основным характеристикам заболевания пациенты не различались в сравниваемых группах. И хотя число с не тестированным мутационным статусом гена KRAS было выше в группе без назначения поддерживающей терапии (61,1 % ($n=138$) против 39,2 % ($n=47$), $p < 0,01$), по числу больных с диким типом в гене KRAS группы не различались (21,2 % ($n=48$) против 39,2 % ($n=47$), $p=0,2$). В тоже время следует отметить, что поддерживающая терапия чаще назначалась в случае применения бевацизумаба в первой линии (40,0 % ($n=48$) против 14,6 % ($n=33$), $p < 0,01$). И такой фактор неблагоприятного прогноза, как проведение адъювантной химиотерапии, в анамнезе также чаще встречался в группе поддерживающего лечения (46,7 % ($n=56$) против 31,9 % ($n=72$), $p < 0,01$).

Обсуждение

Нами изучена эффективность различных режимов поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике различных регионов РФ. Мы подтвердили эффективность поддерживающей терапии. В первую очередь необходимо подчеркнуть, что общая выживаемость при монотерапии фторпиримидинами в качестве поддерживающего лечения после завершения 16 нед. первой линии терапии была высокоэффективной опцией лечения. Это подтверждается и результатами опубликованного в 2016 г. первого рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего поддерживающую терапию капецитабином и наблюдение после окончания 18–24 нед. индукционной химиотерапии режимами mFOLFOX6 или XELOX. Исследователи отметили

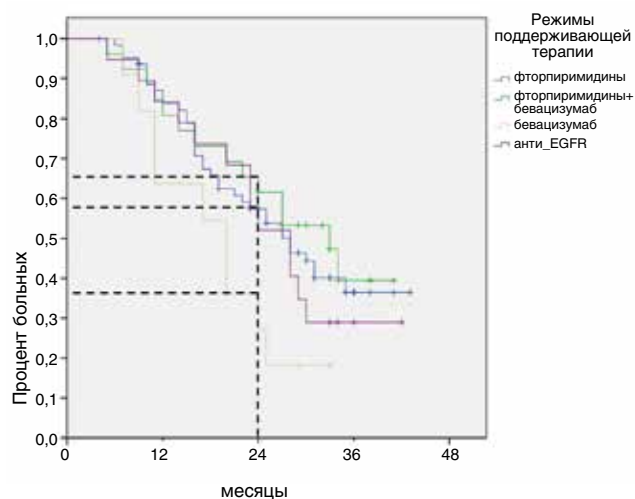


Рисунок 7. Влияние режима поддерживающей терапии на общую выживаемость в группе без прогрессирования в течение первых 16 нед. первой линии

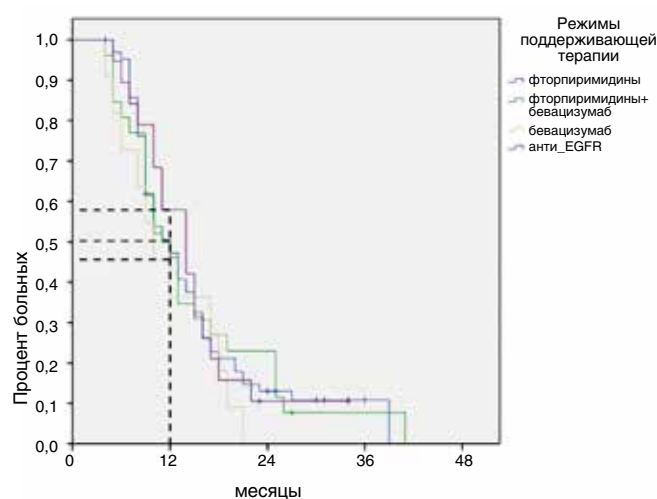


Рисунок 8. Влияние режима поддерживающей терапии на выживаемость без прогрессирования в группе без прогрессирования в течение первых 16 нед. первой линии

Таблица 3. Сравнение характеристик пациентов без прогрессирования в течение 16 нед. первой линии в зависимости от проведения поддерживающей терапии

Фактор		Поддерживающая терапия		p
		не проводилась n, %	проводилась n, %	
T	1	1 (0,4%)	0	0,8
	2	18 (8%)	7 (5,8%)	
	3	91 (40,3%)	49 (40,8%)	
	4	116 (51,3%)	64 (53,3%)	
N	N0	87 (38,5%)	51 (42,5%)	0,5
	N+	139 (61,5%)	69 (57,5%)	
Стадия	1	0	2 (1,7%)	0,2
	2	61 (27,0%)	30 (25%)	
	3	49 (21,7%)	31 (25,8%)	
	4	116 (51,3%)	57 (47,5%)	
Число органов, пораженных метастазами	1	136 (61,8%)	68 (57,6%)	0,3
	2	70 (31,8%)	37 (31,4%)	
	3 и более	14 (6,4%)	13 (11%)	
Локализация первичной опухоли	правые отделы	56 (24,8%)	24 (20%)	0,3
	левые отделы	170 (75,2%)	96 (80%)	
Первичная опухоль удалена		204 (90,3%)	106 (88,3%)	0,6
Адъювантная химиотерапия		72 (31,9%)	56 (46,7%)	<0,01
Метастазы в печени		170 (75,2%)	96 (80%)	0,3
Метастазы по брюшине		20 (8,8%)	6 (5%)	0,2
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы		37 (16,4%)	24 (20%)	0,4
Рецидив		14 (6,2%)	10 (8,3%)	0,5
Метастазы в легкие		59 (26,1%)	37 (30,8%)	0,4
Метастазы в лимфоузлы средостения		8 (3,5%)	4 (3,3%)	0,9
Метастазы в кости		7 (3,1%)	3 (2,5%)	0,8
Поражение метастазами только печени		93 (41,2%)	50 (41,7%)	0,9
Мутационный статус гена KRAS	дикий тип	48 (21,2%)	47 (39,2%)	<0,01
	мутация	40 (17,7%)	26 (21,7%)	
	не тестировался	138 (61,1%)	47 (39,2%)	
Таргетная терапия на первой линии	только химиотерапия	186 (82,3%)	52 (43,3%)	<0,01
	бевацизумаб	33 (14,6%)	48 (40%)	
	панитумумаб	4 (1,8%)	10 (8,3%)	
	цетуксимаб	3 (1,3%)	10 (8,3%)	

значимое улучшение выживаемости без прогрессирования, но не продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии [23].

Выявленные нами находки по низкой эффективности монотерапии бевацизумабом в качестве поддерживающего лечения подтверждаются опубликованными в 2018 г. результатами проспективного рандомизированного исследования III фазы PRODIGE9. В данной работе авторы сравнили поддерживающую терапию бевацизумабом в монорежиме с отсутствием поддерживающей терапии после окончания 12 курсов первой линии терапии по схеме «FOLFIRI + бевацизумаб». Оказалось, что медианы выживаемости без прогрессирования и медианы продолжи-

тельности жизни в сравниваемых группах не различались: 9,2 против 8,9 мес. (OR=0,91, 95% ДИ 0,76–1,09, p=0,3) и 21,7 против 22 мес. (OR=1,07, 95% ДИ 0,88–1,29, p=0,5) соответственно [24].

В нашей работе в качестве первой линии чаще назначались оксалиплатин-содержащие режимы, поэтому правильнее ориентироваться на исследования III фазы по изучению монотерапии бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии после окончания индукционного этапа с включением оксалиплатина, фторпиримидинов и бевацизумаба. В настоящее время доступны результаты только двух таких исследований. Одной из первых работ, посвященных поддерживающей терапии бевацизумабом,

является исследование MACRO. Пациенты при отсутствии прогрессирования после 6 курсов терапии по схеме «XELOX + бевацизумаб» были рандомизированы на две группы. В первой группе проводилась поддерживающая терапия бевацизумабом в монорежиме, во второй продолжили режим «XELOX + бевацизумаб» до прогрессирования. В исследование было включено 480 больных метастатическим раком толстой кишки. Статистическая гипотеза исходила из не меньшей эффективности монотерапии бевацизумабом в сравнении с режимом «XELOX + бевацизумаб» на поддерживающем этапе лечения. Формально авторы не достигли заявленной ими статистической гипотезы, и монотерапия бевацизумабом не является не меньшей по эффективности поддерживающей опцией в сравнении с продолжением полноценной химиотерапии режимом «XELOX + бевацизумаб» [13]. Кроме того, недостоверные различия в медианах продолжительности жизни в 5 мес. заставляют задуматься об эффективности поддерживающей терапии бевацизумабом в монорежиме. Во втором исследовании – SAKK 41/06 – проведен анализ не меньшей эффективности отсутствия поддерживающей терапии в сравнении с поддерживающей терапией бевацизумабом после 4–6 мес. химиотерапии в сочетании с бевацизумабом при условии отсутствия прогрессирования заболевания. Было рандомизировано 262 пациента. При медиане наблюдения более 28 мес. выживаемость без прогрессирования в группе с бевацизумабом составила 9,5 мес. против 8,5 мес. в группе наблюдения, а медиана продолжительности жизни – 24,9 против 22,8 мес. Осложнения на фоне поддерживающей терапии бевацизумабом были не значимы [15]. Авторы исследования пришли к выводу, что, хотя не меньшая эффективность отсутствия поддерживающей терапии статистически доказана не была, принимая во внимание отсутствие влияния бевацизумаба в качестве поддержки на общую выживаемость, высокую стоимость препарата, такой подход не является терапевтически оправданным.

Высокие показатели выживаемости без прогрессирования в группе поддерживающей терапии с включением анти-EGFR антител в нашем исследовании могут быть объяснены как более благоприятным прогнозом больных с диким типом гена KRAS, так и небольшим числом больных, включенных в исследование. Тем не менее всем

пациентам в данной группе проводилась монотерапия анти-EGFR антителами. Тогда как в настоящее время требуется проведение сочетанной поддерживающей терапии анти-EGFR антителами и фторпиримидинами – именно такой подход является наиболее эффективным по результатам поданализа двух проспективно проведенных рандомизированных исследований (PRIME и PEAK). Так, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в исследовании PRIME в группе комбинации панитумумаба и внутривенных 46-часовых инфузий фторурацила составила 16,6 и 40,2 мес. против 12,6 и 24,1 мес. в группе монотерапии фторпиримидинами [25].

Следует отметить и недостатки нашей работы. В первую очередь – ее ретроспективный характер, а также небольшое число больных, которым проводилась таргетная терапия. Тем не менее подтверждение полученных нами находок результатами других исследований, во-первых, позволяет не рекомендовать монотерапию бевацизумабом в качестве поддерживающего лечения – пациентов следует оставлять либо на терапии фторпиримидинами, либо на комбинации фторпиримидинов с бевацизумабом, если он назначался на индукционном этапе. Во-вторых, в случаях применения в первой линии комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител после 16–24 нед. можно перейти на поддерживающую терапию панитумумабом или цетуксимабом в сочетании с внутривенными 46-часовыми инфузиями фторурацила.

Заключение

Таким образом, можно прийти к заключению, что общая выживаемость при монотерапии фторпиримидинами в качестве поддерживающего лечения после завершения 16 нед. первой линии терапии была аналогична выживаемости больных, которым проводилась комбинация фторпиримидинов с таргетными препаратами. В то же время монотерапия бевацизумабом в поддерживающем лечении была ассоциирована с наименьшими показателями как выживаемости без прогрессирования, так и продолжительности жизни.

Информация об авторах:

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

Шамай А. Алиева, врач-онколог, БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия, e-mail: alievashamai@mail.ru

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., проф., руководитель отдела лекарственных методов лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aanet.ru

Александр Н. Иванов, врач-онколог, зав. дневным стационаром, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия, e-mail: fktcfylhdbdfyd@mail.ru

Алексей А. Катков, врач-онколог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер №2», Саратов, Россия, e-mail: katkovdoc@mail.ru

Евгения С. Кузьмина, врач-онколог, гл. внештатный онколог ЯНАО, ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия, e-mail: evgeniakuzmina1@rambler.ru

Валерий В. Кулик, врач-онколог, ГБУЗ «Приморский Краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия, e-mail: Kulik_v_v@mail.ru

Елена И. Матюшина, врач-химиотерапевт, зав. отделением химиотерапии, ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия, e-mail: e.matyushinae@rambler.ru

Лариса Ю. Никитина, врач-онколог, химиотерапевт, зав. поликлиникой ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия, e-mail: l.nikitina@mail.ru

Рашида В. Орлова, д. м. н., проф. кафедры онкологии СПбГУ; врач-химиотерапевт, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Антон Ю. Пovyшев, врач-химиотерапевт, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: pa-81@bk.ru

Эдуард М. Пшеволоцкий, врач-онколог, БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия, e-mail: doktormarianovich@gmail.com

Мадина С. Рамазанова, врач-химиотерапевт, к. м. н., доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия, e-mail: ramazanovam@indox.ru

Елена В. Смирнова, врач-онколог, Спб ГБУЗ «Городская больница №9», Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr. smirnova09@gmail.com

Александра Д. Ткачук, врач-химиотерапевт, ГАУЗ Тюменской области, Тюмень, Россия, «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», e-mail: doctor_x86@mail.ru

Наталья В. Уланова, врач-химиотерапевт, БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия, e-mail: scorpion2187onco@mail.ru

Ольга В. Шалофаст, врач-онколог, ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия, e-mail: evgeniakuzmina1@rambler.ru

Санал П. Эрдниев, врач-химиотерапевт, зав. отделением химиотерапии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oncosanal@list.ru

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-57-67

For citation: Fedyanin M. Yu., Aliyeva Sh. A., Vladimirova L. Y., Ivanov A. N., Katkov A. A. et al. Effectiveness of maintenance therapy after the end of the first line of treatment for patients with metastatic colorectal cancer – the results of a population-based study. *Malignant Tumours* 2018; 3:57–67 (In Russ.)

Effectiveness of maintenance therapy after the end of the first line of treatment for patients with metastatic colorectal cancer – the results of a population-based study

M. Yu. Fedyanin¹, Sh. A. Aliyeva², L. Y. Vladimirova³, A. N. Ivanov⁴, A. A. Katkov⁵, E. S. Kuzmina⁶, V. V. Kulik⁷, E. I. Matyushina⁸, L. Yu. Nikitina⁹, R. V. Orlova¹⁰, A. Yu. Povyshev¹¹, E. M. Pshevlotskiy¹², M. S. Ramazanova¹³, E. V. Sмирнова¹⁴, A. D. Tkachuk¹⁵, N. V. Ulanova², O. V. Shalofast⁶, S. P. Erdniev¹⁰, S. A. Tjulanidin¹

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

² Surgut Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), Rostov-on-Don, Russia

⁴ Chuvashiya Oncological Clinical Centre, Cheboksary, Russia

⁵ Saratov Regional Oncological Clinic, Saratov, Russia

⁶ Salekhard Clinical Hospital, Salekhard, Russia

⁷ Primorsky Regional Oncological Centre, Vladivostok, Russia

⁸ Komi Republic Oncological Centre, Syktyvkar, Russia

⁹ Orenburg Regional Oncological Centre, Orenburg, Russia

¹⁰ St. Petersburg City Clinical Oncology Centre, St. Petersburg, Russia

¹¹ Khanty-Mansiysk Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

¹² Omsk Oncological Centre, Omsk, Russia

¹³ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

¹⁴ City Hospital No. 9, City Scientific Practical Centre of Coloproctology, St. Petersburg, Russia

¹⁵ Tyumen Medical Multifunctional Centre, Tyumen, Russia

For correspondence: fedyaninmu@mail.ru

Abstract:

Aim. To evaluate the effectiveness of different regimens of maintenance chemotherapy after the first line of treatment for patients with metastatic colorectal cancer.

Materials and methods. We performed retrospective analyses of the data from 432 patients from 17 clinics in 14 regions of the Russian Federation who started systemic therapy for metastatic cancer in 2013. The main inclusion criterion was objective response or stabilization after the first 16 weeks of first-line therapy. Four groups of patients were compared, depending on the nature of maintenance therapy: those receiving fluoropyrimidines, a combination of fluoropyrimidines with bevacizumab, monotherapy of bevacizumab and monotherapy of anti-EGFR antibodies. The main criteria for assessment of the effectiveness of treatment were progression-free survival and overall survival. The statistical analysis was performed with the SPSS 20.0 software package.

Results. Maintenance therapy after completion of the first 16 weeks of the 1st line of chemotherapy was administered in 126 patients, most of them were treated with fluoropyrimidines (53.1 %). The median overall survival in the maintenance group was 27 versus 21 months in the observation group, $p=0.01$, $HR=0.78$ (95 % CI 0.6–1.02). Median progression-free survival in the maintenance group was 11 vs 7 months in the observation group ($p<0.001$, $HR=0.6$, 95 % CI 0.5–0.8). The worst results of progression-free survival were observed in the group with monotherapy of bevacizumab – median was 10 months versus 12 months in the fluoropyrimidine monotherapy group, 10 months for the combination of fluoropyrimidine with bevacizumab and 14 months for monotherapy of the anti-EGFR ($p=0.9$, $HR=1.0$, 95 % CI 0.9–1.2).

Conclusions. There were no statistical differences in survival with different regimens of maintenance therapy. Monotherapy of bevacizumab in maintenance treatment was associated with the worst survival rates.

Keywords: colorectal cancer, population study, maintenance therapy

Information about the authors:

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

Shamai A. Aliyeva, MD, oncologist, Surgut Clinical Hospital, Surgut, Russia, e-mail: alievashamai@mail.ru

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment of Tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aanet.ru

Alexander N. Ivanov, MD, oncologist, Head of the Day Hospital, Chuvashiya Oncological Clinical Centre, Cheboksary, Russia, e-mail: fktcfylhdbfyjd@mail.ru

Alexey A. Katkov, MD, oncologist, Saratov Regional Oncological Clinic, Saratov, Russia, e-mail: katkovdoc@mail.ru

Evgeniya S. Kuzmina, MD, oncologist, Salekhard Clinical Hospital, Salekhard, Russia, e-mail: evgeniakuzmina1@rambler.ru

Valeriy V. Kulik, MD, oncologist, Primorsky Regional Oncological Centre, Vladivostok, Russia, e-mail: Kulik_v_v@mail.ru

Elena I. Matyushina, MD, chemotherapist, Head of the Department of Chemotherapy, Komi Republic Oncological Centre, Syktyvkar, Russia, e-mail: e.matyushinae@rambler.ru

Larisa Y. Nikitina, MD, oncologist, Head of the Polyclinic, Orenburg Regional Oncological Centre, Orenburg, Russia, e-mail: l.nikitina@mail.ru

Rashida V. Orlova, MD, DSc Med, Professor, Department of Oncology SPbU; chemotherapist, St. Petersburg City Clinical Oncology Centre, St. Petersburg, Russia, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Anton Yu. Povyshev, MD, chemotherapist, Khanty-Mansiysk Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: pa-81@bk.ru

Eduard M. Pshevlotskiy, MD, oncologist, Omsk Oncological Centre, Omsk, Russia, e-mail: doktormarianovich@gmail.com

Madina S. Ramazanov, MD, PhD Med, chemotherapist, Associate Professor of the Department of Oncology, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, e-mail: ramazanovam@inbox.ru

Elena V. Smirnova, MD, oncologist, City Hospital No. 9, City Scientific Practical Centre of Coloproctology, St. Petersburg, Russia, e-mail: dr.smirnova09@gmail.com

Alexandra D. Tkachuk, MD, chemotherapist, Tyumen Medical Multifunctional Centre, Tyumen, Russia, e-mail: doctor_x86@mail.ru

Natalya V. Ulanova, MD, chemotherapist, Surgut Clinical Hospital, Surgut, Russia, e-mail: scorpion2187onco@mail.ru

Olga V. Shalofast, MD, oncologist Salekhard Clinical Hospital, Salekhard, Russia, e-mail: evgeniakuzmina1@rambler.ru

Sanal P. Erdniev, MD, chemotherapist, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg City Clinical Oncology Centre, St. Petersburg, Russia, e-mail: oncosanal@list.ru

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

Литература • References

1. de Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 2938–2947.
2. Van Cutsem E., Kohne C. H., Lang I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 2011–2019.
3. Cassidy J., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2006–2012.
4. Saltz L. B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2013–2019.
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf.
6. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27 (8). P. 1386–1422.

7. Maughan T. S., James R. D., Kerr D. J. et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 457–464.
8. Labianca R., Sobrero A., Isa L. et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised “GISCAD” trial. *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. P. 1236–1242.
9. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 394–400.
10. Adams R. A., Meade A. M., Seymour M. T. et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 642–653.
11. Chibaudel B., Maindrault-Goebel F., Lledo G. et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5727–5733.
12. Tournigand C., Chibaudel B., Samson B. et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 1493–1505.
13. Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Massuti B. et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*. 2012. Vol. 17. P. 15–25.
14. Hegewisch-Becker S., Graeven U., Lerchenmuller C. A. et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 1355–1369.
15. Koeberle D., Betticher D. C., von Moos R. et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK41/06). *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. P. 709–714.
16. Simkens L. H., van Tinteren H., May A. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 1843–1852.
17. Wasan H., Meade A. M., Adams R. et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 631–639.
18. Johnsson A., Hagman H., Frodin J. E. et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 2335–2341.
19. Stein A., Atanackovic D., Hildebrandt B. et al. Upfront FOLFOXIRI+bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 2015. Vol. 113. P. 872–877.
20. Garcia Alfonso P., Benavides M., Sanchez Ruiz A. et al. Phase II study of first-line mFOLFOX plus cetuximab (C) for 8 cycles followed by mFOLFOX plus C or single agent (S/A) C as maintenance therapy in patients (P) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO-2 trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 4. Abstr. 4990.
21. Tveit K. M., Guren T., Glimelius B. 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. P. 1755–1762.
22. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Поддерживающее лечение больных с метастатическим раком толстой кишки после завершения первой линии химиотерапии. Эффективная фармакотерапия: онкология, гематология, радиология. 2013. №3. С. 44–54. [Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Podderzhivayushchee lechenie bol'nykh s metastaticheskim rakom tolstoy kishki posle zaversheniya pervoy linii khimioterapii (Supportive treatment of patients with metastatic colon cancer after completion of the first line of chemotherapy). *Effektivnaya farmakoterapiya: onkologiya, gematologiya, radiologiya*. 2013. No. 3. P. 44–54 (In Russ.)].
23. Luo H. Y., Li Y. H., Wang W. et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27 (6). P. 1074–1081.
24. Aparicio T., Ghiringhelli F., Boige V. et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36 (7). P. 674–681.
25. Rivera Herrero F., Bachet J., Modest D. P. et al. Outcomes in patients receiving maintenance therapy in two panitumumab (Pmab) first-line trials for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. Suppl 5. P. v158–v208.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-68-77

Цитирование: Смирнова О. В., Борисов В. И., Генс Г. П. Эффективность поддерживающей терапии после окончания первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки – результаты популяционного исследования // Злокачественные опухоли 2018; 3:68–77

Непосредственные и отдаленные результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

О. В. Смирнова^{1,2}, В. И. Борисов¹, Г. П. Генс²

¹ ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра онкологии и лучевой терапии, Москва, Россия

Резюме: Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 12–20 % от всей группы рака молочной железы (РМЖ). ТНРМЖ характеризуется отсутствием рецепторов эстрогена (ЭР), прогестерона (ПгР) и экспрессии HER-2/neu. ТНРМЖ является гетерогенным заболеванием с агрессивным течением, с высоким риском раннего местного и отдаленного метастазирования в висцеральные органы и/или головной мозг. Рецидив обычно наступает между 1-м и 3-м годами, а большинство пациенток умирают через 5 лет от постановки первичного диагноза. Исследования показали, что среди больных с ТНРМЖ преобладают молодые женщины. Тройной негативный рак молочной железы часто ассоциирован с носительством BRCA-мутации, особенно при диагностировании в молодом возрасте. Химиотерапия остается основным методом лечения пациенток с ТНРМЖ в связи с отсутствием специфических мишеней для лекарственного воздействия (рецепторов гормонов или амплификации HER-2). Химиотерапия в сочетании с такими агентами, как ДНК-повреждающие агенты, PARP-ингибиторы, EGFR-ингибиторы, антиангиогенные препараты и Chk1-ингибиторы, может способствовать достижению успехов в общей выживаемости пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Однако в настоящее время не существует единых стандартов лечения больных с метастазами ТНРМЖ. Важной задачей остается дальнейшее исследование новых режимов и схем лекарственного лечения пациенток с генерализованным тройным негативным раком молочной железы, что сможет улучшить непосредственные и отдаленные результаты их лечения.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, метастазы, химиотерапия

Согласно данным, представленным в 2016 г. на Ежегодной конференции ASCO, в США не менее чем у 20 % пациенток диагноз рака молочной железы (РМЖ) был установлен до 50 лет [1]. Это приводит к 50 000 новых случаев РМЖ в год в категории больных до 50 лет, что значительно превышает общее число женщин с диагностированной острой лейкемией, опухолью головного мозга и желудка во всех возрастных категориях [1]. Преобладание пациенток молодого возраста с РМЖ встречается также и в других регионах, например в странах Африки и Среднего Востока, где средний возраст больных раком молочной железы не превышает 50 лет [2]. В России число женщин, у которых впервые выявлена злокачественная опухоль молочной железы, в течение последних 10 лет увеличивается в среднем на 3,6 % ежегодно, причем более половины заболевших (53 %) моложе 60 лет [3].

В течение последнего десятилетия представление о раке молочной железы изменилось. РМЖ является гетерогенным заболеванием с разными патогенетическими путями развития и включает в себя несколько уникальных и различных подтипов. В течение многих десятилетий во всем мире использовалась классификация рака молочной железы по системе TNM, которая отражала количественные характеристики опухоли, размеры первичного образования, число регионарных метастазов и наличие отдаленных метастазов. В какой-то степени эти количественные характеристики отражали биологическую степень злокачественности опухоли.

С развитием молекулярно-генетических исследований было выделено несколько биологически различных форм этого заболевания. Данная классификация стала активно использоваться в клинике для персонализации лечения и изучения новых методов терапии. Согласно молекулярно-генетической классификации выделяются следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к разным видам лекарственной терапии [4]:

- люминальный А: ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-), Ki-67 низкий (менее 14 %);
- люминальный В:
 - люминальный В (HER2-негативный): ER(+)/HER-2/neu(-) и один (как минимум) из следующих показателей: Ki-67 высокий (более 14 %), PgR(-);
 - люминальный В (HER2-позитивный): ER(+)/HER-2/neu(+)/PgR любой/Ki-67 любой
- HER-2-позитивный нелюминальный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+);
- тройной негативный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-).

На 1 млн выявленных случаев рака молочной железы более 170 тыс. приходится на тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) [5]. Базальноподобный РМЖ, или, как его упрощенно называют, РМЖ с тройным негативным фенотипом («тройной негативный»), выделяют в связи с агрессивным течением и отсутствием привычных для этого заболевания терапевтических мишеней – рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu,

высокой экспрессией HER1 (EGFR-рецептор), базального цитокератина 5/6 и c-Kit [6].

Феномен «парадокса тройного негативного рака молочной железы» описывает высокую чувствительность ТНРМЖ к химиотерапии, несмотря на неблагоприятный прогноз в общем [7]. В настоящее время химиотерапия является основным методом лечения пациенток с ТНРМЖ, однако единых стандартов при выборе схемы лечения нет.

Для тройного негативного рака молочной железы характерно преобладание висцерального метастазирования, включающего легкие ($p=0,01$) и головной мозг ($p=0,035$), реже – метастазирование только в кости, что встречается преимущественно при люминальных подтипах РМЖ ($p=0,0031$), а HER-2-гиперэкспрессированные опухоли чаще метастазируют в печень ($p=0,17$) [8].

Нами разработана и предложена в клиническую практику новая схема лекарственного лечения с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела для пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Одну из главных ролей в прогрессировании РМЖ отводят ангиогенезу сосудов опухоли. В связи с этим схемы с использованием ингибиторов опухолевого ангиогенеза считаются весьма перспективными в лечении больных с метастатическим раком молочной железы. Внутриопухолевая экспрессия VEGF и пролиферативная активность опухолевых клеток намного выше у больных с тройным негативным РМЖ, чем у пациенток с другими вариантами опухоли, что обеспечивает биологическую обоснованность применения ингибиторов ангиогенеза для лечения больных ТНРМЖ [9].

Ретроспективный анализ подгрупп пациенток с ТНРМЖ (исследование E2100) показал, что добавление бевацизумаба 10 мг/кг (1-й, 15-й дни) к паклитакселу 90 мг/м² (1-й, 8-й, 15-й дни – каждые 4 нед.) в первой линии повышает медиану выживаемости без прогрессирования в два раза по сравнению с подгруппой больных, которым назначалась монотерапия паклитаксела в дозе 90 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни (10,6 против 5,3 мес.). Общая выживаемость была сходной в обеих группах: 26,7 против 25,2 мес. соответственно [10].

В исследовании AVADO изучалась эффективность комбинаций бевацизумаба 7,5 мг/кг с доцетакселом 100 мг/м², бевацизумаба 10 мг/кг с доцетакселом 100 мг/м² и монотерапии доцетакселом. Медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес. для схемы с бевацизумабом 10 мг/кг против 8 мес. при монотерапии доцетакселом; а для схемы с бевацизумабом 7,5 мг/кг по сравнению с доцетакселом в монорежиме не зафиксировано значимого различия (9 мес.). Общий ответ составил: 64 % для схемы «бевацизумаб 10 мг/кг + доцетаксел», 55 % для схемы «бевацизумаб 7,5 мг/кг + доцетаксел» и 46 % для монотерапии доцетакселом. Таким образом, применение схемы химиотерапии с бевацизумабом оказалось эффективным

в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы [11].

Оксалиплатин является противоопухолевым средством, производным платины, способен быстро взаимодействовать с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. В настоящее время оксалиплатин начинает широко применяться не только при раке толстой, прямой кишки и яичников, но и в лечении рака молочной железы. Установлена возможность получения противоопухолевого эффекта при лечении оксалиплатином больных РМЖ в случаях резистентности к антрациклинам. В зарубежной литературе описаны исследования по применению оксалиплатина при лечении рака молочной железы. Так, Дж. Жанг (J. Zhang) с соавторами в исследовании II фазы NCT01528826 [12] описали непосредственные и отдаленные результаты лечения 44 больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы при проведении химиотерапии по схеме «винорельбин + оксалиплатин» в качестве второй или третьей линии после ранее применявшихся таксанов и/или антрациклинов. Кроме того, 58 % пациенткам прежде проводилась химиотерапия с применением цис-/карбоплатина. Частота общего ответа составила 31,6 %, у 7 больных он длился более 6 мес. Медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 4,3 мес. (95 % доверительный интервал (CI), 3,6–5,0) и 12,6 мес. (95 % CI, 8,1–17,0) соответственно. Профиль токсичности был приемлемым. Гематологическая токсичность 3–4 ст. включала нейтропению (70,5 %) и анемию (15,9 %). Наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности 3–4 ст. были запоры/вздутие живота (20,5 %) и тошнота/рвота [12].

Комбинация оксалиплатина и S-1 (пероральный 5-фторурацил) показала эффективность при лечении больных с генерализованным ТНРМЖ [10]. Оксалиплатин назначался в дозе 135 мг/м² внутривенно капельно (1-й день), пероральный 5-фторурацил S-1 (Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Shandong, China) – дважды в день per os в течение двух недель трехнедельного цикла. В исследование Дж. Лиу (J. Liu) [13] были включены 52 пациентки с диагностированными метастазами тройного негативного рака молочной железы. Среднее число курсов – 4 (диапазон 2–6). Показатели полного, частичного, общего ответов и контроля заболевания составили 3,8; 30,8; 34,6 и 69,2 % соответственно. Медиана времени наблюдения равнялась 13,7 мес. Среднее время безрецидивной выживаемости составляло 6,7 мес. (95 % CI, 4,5–9,0), а медиана общей выживаемости (ОС) – 13,3 мес. (95 % CI, 9,1–17,5). Основными токсическими реакциями (3–4 ст.) были нейтропения (11,5 %), тошнота (7,7 %) и неврологическая токсичность (3,8 %). Другие токсические эффекты (1–2 ст.) включали диарею, дисфункцию печени, стоматит, анемию и ладонно-подошвенный синдром [13].

Оксалиплатин является препаратом платинового ряда третьего поколения, который безопаснее и, согласно ряду источников, эффективнее цисплатина. Существуют определенные сходства в механизме действия между оксалиплатином и цисплатином, но их химические структуры различны. Оксалиплатин может плотно связываться с ДНК более чем в 10 раз быстрее цисплатина и обладает значительно более выраженной цитотоксичностью и противоопухолевой активностью широкого спектра. Кроме того, оксалиплатин не обладает полной перекрестной резистентностью с цис- или карбоплатином и остается эффективным в некоторых случаях резистентности к цисплатину или антрациклинам [14].

Следующим компонентом предлагаемой нами схемы для лечения метастазов тройного негативного рака молочной железы является паклитаксел, который специфически связывается с бета-тубулином микротрубочек, нарушая процесс деполимеризации этого ключевого протеина, что приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации сети микротрубочек, которая играет решающую роль во время интерфазы и без которой невозможно осуществление клеточных функций в фазе митоза. Кроме того, паклитаксел вызывает образование аномальных пучков микротрубочек в течение всего клеточного цикла и нескольких центриолей во время митоза.

В российской и зарубежной литературе мы не нашли данных по применению предлагаемой нами схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» при лечении пациенток с метастазами ТНРМЖ. Таким образом, впервые нами предлагается к использованию в клинической практике данный режим противоопухолевой терапии.

Цель работы – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с метастазами ТНРМЖ путем применения новой схемы лекарственного лечения с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела; сравнение ее эффективности с такими схемами, как ТАС, САФ, «цисплатин + паклитаксел»; оценка результатов лечения схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» при назначении в различных линиях терапии.

Материалы и методы

В работу были включены 86 пациенток с тройным негативным раком молочной железы. Диагноз рака был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Медиана возраста составила 54 (28–76) года.

До включения больных в наше исследование 29 (33,7%) из 86 пациенток проведена неoadъювантная химиотерапия. Шести (20,7%) пациенткам проводилась предоперационная химиотерапия по схеме САФ, десяти (34,5%) – по схеме АС, пяти (17,2%) – по схеме FAC, двум (6,9%) – монокимиотерапия паклитакселом, одной (3,4%)

пациентке – терапия по схеме «цисплатин + винорельбин», двум (6,9%) – «карбоплатин + доцетаксел», одной (3,4%) больной – по схеме CMF, одной (3,4%) пациентке проведена последовательная химиотерапия по схеме АС и FAC, одной (3,4%) больной – по схеме АС, далее химиотерапия паклитакселом в монорежиме.

Хирургическое лечение выполнено 73 пациенткам (13 больным в связи с исходной распространенностью заболевания хирургическое лечение не проводилось). Наиболее часто выполнялась мастэктомия по Мадден – 45 (61,6%) из 73 пациенток. 18 (24,6%) больным проведена мастэктомия по Пейти, девяти (12,3%) – радикальная резекция и одной (1,4%) пациентке – мастэктомия по Холстеду.

Тринадцать больных, которым не проводилась операция в связи с распространенностью процесса, были включены в наше исследование, и им была назначена одна из четырех исследуемых схем противоопухолевой терапии, о которых речь пойдет далее.

Адъювантная химиотерапия проведена 42 (48,8%) из 86 пациенток. 17 (40,5%) больным была назначена адъювантная химиотерапия по схеме САФ, 10 (23,8%) пациенток получили химиотерапию по схеме АС, пять (11,9%) – по схеме ТАС, четыре (9,5%) – по схеме CMF, схема «паклитаксел + доксорубин» была назначена двум (4,8%) больным, «цисплатин + винорельбин» – двум (4,8%) и «доцетаксел + цисплатин» – также двум (4,8%) пациенткам.

Как неoadъювантную, так и адъювантную химиотерапию получили 14 (16,3%) из 86 пациенток. Неoadъювантный и адъювантный этапы лечения больных проводились в промежутке 1997–2014 гг.

Кроме того, 40 (46,5%) из 86 больных была также проведена лучевая терапия.

После манифестации прогрессирования заболевания больным выполнено комплексное обследование, включающее: клинические методы исследования; лабораторные методы исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркер СА 15–3, анализ мочи, гистологическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и регионарных метастазов); методы визуализации метастазов (УЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ, рентгенография). Сроки прогрессирования заболевания отсчитывались от окончания первичного лечения по поводу выявленного рака молочной железы (нео-/адъювантная химиотерапии, хирургическое лечение, лучевая терапия – по показаниям) и до появления отдаленных метастазов.

При оценке сроков прогрессирования было отмечено, что они колебались от 2 до 181 мес., медиана составила 21,8 мес. У четверти пациенток генерализация процесса выявлена в период 9,8 мес. (первый год наблюдения), еще у четверти – после 37,7 мес. (после трех лет наблюдения).

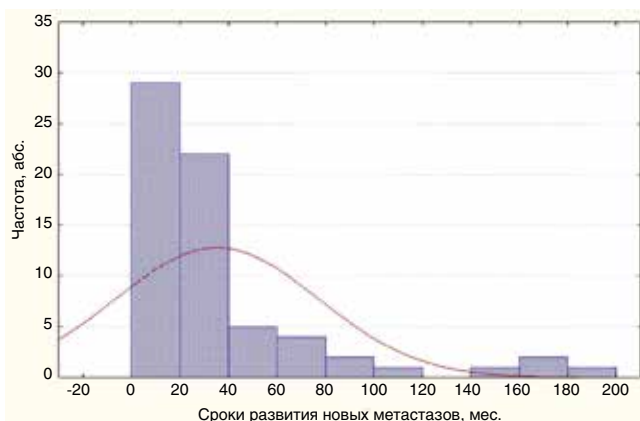


Рисунок 1. Время до прогрессирования после окончания первичного лечения

Как видно из диаграммы на рис. 1, наибольшая частота выявления прогрессирования приходилась на срок до 20 мес.

На первом этапе для проведения химиотерапии различными исследуемыми схемами пациентки были распределены случайным методом на четыре группы. В группу I включена 21 пациентка, в группу II – 22, в группу III – 20, в группу IV – 23 больные.

Как показали результаты обследования больных из всех четырех групп, поражение одного органа наблюдалось довольно редко. Так, метастатическое поражение легких в группах колебалось от 4,5 до 19%, костей – от 4,5 до 20%, поражение только печени наблюдалось в 5% случаев. Наиболее часто имело место множественное поражение различных органов и тканей.

У 47 (54,7%) из 86 пациенток диагностировано сочетанное метастатическое поражение различных органов и тканей. В частности, частота диагностирования метастаз в легкие и печень составила в группах от 4,5 до 5,0%, метастаз в легкие и кости – от 4,5 до 8,7%, метастатических поражений легких, кожи и мягких тканей – от 4,8 до 8,7%, метастаз в легкие и отдаленные лимфоузлы – от 4,3 до 18,2%, метастатических поражений печени, кожи и мягких тканей – от 4,8 до 5,0%, печени и отдаленных лимфоузлов – 4,8%, легких и головного мозга – 5,0%. Множественное сочетанное метастатическое поражение костей, кожи и мягких тканей было диагностировано в группах в 8,7% случаев. Метастазы в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы выявлены с частотой от 4,8 до 18,2%. Множественное сочетанное поражение легких, печени, костей встречалось в 4,3% случаев по группам. Метастазы в легкие, печень, лимфоузлы диагностированы по группам у 4,8% пациенток. Сочетанное метастатическое поражение легких, костей и лимфоузлов наблюдалось в 4,3% случаев. Метастазы в легкие, кожу, мягкие ткани и лимфоузлы по группам диагностированы с частотой от 4,3 до 9,1%. Сочетанное поражение печени, костей, кожи и мягких тканей было выявлено в 4,3% случаев

по группам. Метастазы в печень, кости и отдаленные лимфоузлы диагностированы у 5,0% пациенток из группы III. Сочетанное метастатическое поражение печени, кожи, мягких тканей и головного мозга диагностировано в 4,3% по группам. Множественное метастатическое поражение легких, костей, кожи, мягких тканей и лимфоузлов выявлено в 4,5% случаев в группе II и в 5,0% – в группе III.

Таким образом, группы были сопоставимы по количеству больных и по локализации и сочетанию метастазов тройного негативного рака молочной железы у них ($p < 0,5$).

Для обобщения и анализа полученных результатов клинического исследования по лекарственному лечению больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы осуществлялся выбор приоритетных признаков для каждой пациентки и выполнялась его статистическая обработка с использованием распределения Гаусса и критерия Колмогорова – Смирнова, рассчитывались средние значения и отклонения от найденных величин.

Результаты исследования

В группе I в качестве первой линии химиотерапии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы назначалась ранее не применявшаяся в клинической практике схема с включением бевацизумаба 10 мг/кг, оксалиплатина 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день и паклитаксела 135 мг/м² внутривенно капельно во 2-й день (интервал между курсами – 3 нед.).

Число курсов колебалось от 4 до 8. В 66,7% случаев было проведено 6–8 курсов химиотерапии, в 33,3% – 4 курса.

Оценка непосредственного лечебного эффекта проводилась после 2, 4, 6 и последующих курсов химиотерапии.

Данные о лечебном эффекте схемы химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела представлены в табл. 1.

Контроль заболевания (полная, частичная регрессия и стабилизация опухолевого процесса) зарегистрирован у 14 (66,7%) больных. Полная регрессия метастазов была отмечена у 6/21 (28,6%) пациенток.

Длительность ремиссии рассчитывалась от начала проведения химиотерапии первой линии по схеме «бевациз-

Таблица 1. Непосредственный эффект первой линии химиотерапии

Лечебный эффект	Число больных
Полный	6/21 (28,6%)
Частичный	7/21 (33,3%)
Стабилизация	1/21 (4,8%)
Прогрессирование	7/21 (33,3%)

умаб + оксалиплатин + паклитаксел» до выявления дальнейшего прогрессирования заболевания.

Длительность ремиссии колебалась при полном эффекте от 4 до 12 мес., а при частичном – от 1 до 7 мес. Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте составила 7 мес., а при частичном – 3,4 мес.

Из токсических реакций при проведении химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» была отмечена нейротоксичность 1–3 ст. у 16/21 (76,2%) пациенток, нейтропения 3–4 ст. у 2/21 (9,5%), тромбоцитопения 1 ст. у 1/21 (4,8%), анемия 1–2 ст. у 5/21 (23,8%), тошнота/рвота 1–2 ст. у 1/21 (4,8%) больной. Токсичность предлагаемой схемы с учетом строгого соблюдения доз препаратов (оксалиплатин 75 мг/м², паклитаксел 135 мг/м²) и количества курсов химиотерапии (максимально 6–8 курсов с последующими поддерживающими введениями бевацизумаба 10 мг/кг № 3) была приемлемой, лечение хорошо переносилось больными, не было необходимости в снижении доз или отмене химиопрепаратов. Прогрессирование заболевания при контрольном обследовании являлось причиной для прекращения терапии.

Включенным во II группу 22 пациенткам была назначена химиотерапия по схеме ТАС: доцетаксел 75 мг/м² внутривенно капельно (1-й день), доксорубин 60 мг/м² внутривенно струйно (1-й день), циклофосфан 600 мг/м² внутривенно капельно (1-й день). Интервал между курсами – 3 нед.

Число курсов колебалось от 2 до 7. В 45,5% случаев было проведено 6 курсов. После проведения химиотерапии по схеме ТАС по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы был оценен непосредственный эффект. Данные приведены в табл. 2.

Полный эффект был отмечен у 3/22 (13,6%) больных. С одинаковой частотой встречался как частичный ответ (36,4%), так и прогрессирование заболевания (36,4%). Таким образом, контроль заболевания зарегистрирован у 14 (63,6%) пациенток.

Длительность ремиссии колебалась при полном эффекте от 4 до 5 мес., а при частичном – от 1 до 19 мес. Следует отметить, что порога длительности частичной ремиссии в 19 мес. достигла только одна пациентка, что объясняется исходным поражением лишь одной области (метастазы в отдаленные лимфоузлы). Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте составила 4,6 мес., а при частичном – 5,8 мес.

С учетом соблюдения интервалов между курсами химиотерапии и доз препаратов переносимость химиотерапии по схеме ТАС была приемлемой. Из токсических реакций при применении химиотерапии по схеме ТАС была отмечена нейтропения 1–2 ст. у 5/22 (22,7%) пациенток, 3–4 ст. у 2/22 (9,1%), тромбоцитопения 1 ст. у 5/22 (22,7%), анемия 1–2 ст. у 8/22 (36,4%), тошнота/рвота 1–2 ст. у 9/22 (40,9%) больных.

Таблица 2. Непосредственный эффект первой линии ТАС и число больных в группе II

Лечебный эффект	Число больных
Полный	3/22 (13,6%)
Частичный	8/22 (36,4%)
Стабилизация	3/22 (13,6%)
Прогрессирование	8/22 (36,4%)

Таблица 3. Непосредственный эффект химиотерапии по схеме САФ и число больных в группе III

Лечебный эффект	Число больных
Частичный	4/20 (20,0%)
Стабилизация	2/20 (10,0%)
Прогрессирование	14/20 (70,0%)

В группе III всем 20 пациенткам в качестве первой линии проводилась химиотерапия по схеме САФ: циклофосфан 300 мг/м² внутривенно капельно (1-й, 8-й дни), доксорубин 30 мг/м² внутривенно струйно (1-й, 8-й дни), 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно струйно (1-й, 8-й дни). Интервал между курсами – 4 нед.

Число курсов колебалось от 2 до 13. С одинаковой частотой проводилось 2, 3, 5 и 6 курсов (20,0%). Одна больная получила 13 курсов химиотерапии по схеме САФ.

Непосредственный эффект лечения по схеме САФ представлен в табл. 3.

В группе III в большинстве случаев после проведения химиотерапии первой линии по схеме САФ было диагностировано прогрессирование заболевания, полного эффекта не было достигнуто ни у одной больной. Только у 20% пациенток имел место частичный регресс опухоли.

Длительность ремиссии колебалась при частичном эффекте от 1 до 8 мес. Медиана длительности ответа на лечение составила 4,5 мес.

Из токсических реакций при проведении химиотерапии по схеме САФ была отмечена нейтропения 1–2 ст. у 5/20 (25%) пациенток, тромбоцитопения 1 ст. у 2/20 (10%), анемия 1–2 ст. у 4/20 (20%), тошнота/рвота 1–2 ст. у 12/20 (60%) больных.

При назначении в группе II химиотерапии по схеме ТАС и в группе III химиотерапии по схеме САФ учитывалась суммарная доза антрациклинов – максимальная доза доксорубина не превышала рекомендованной 550 мг/м². Больным проводилась терапия под строгим гематологическим контролем. Анализы крови делались не реже одного раза в неделю.

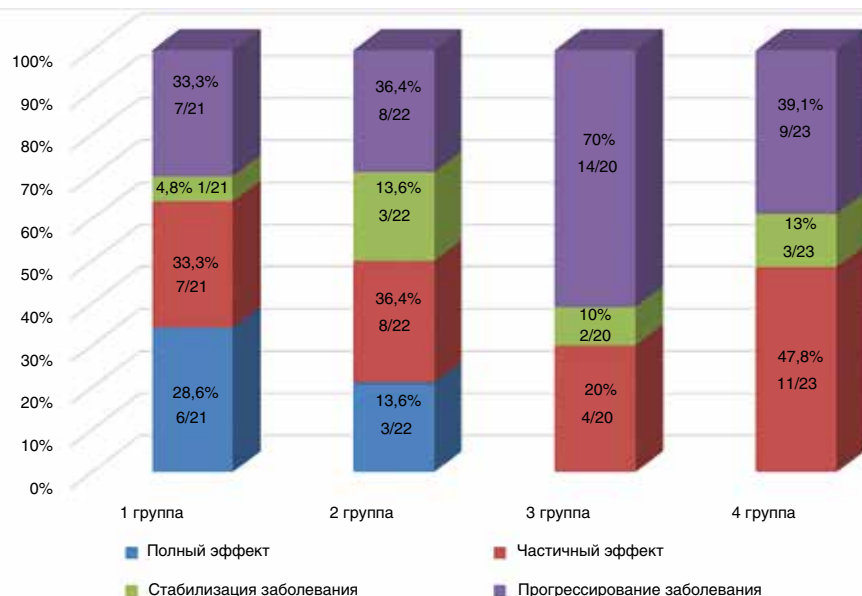
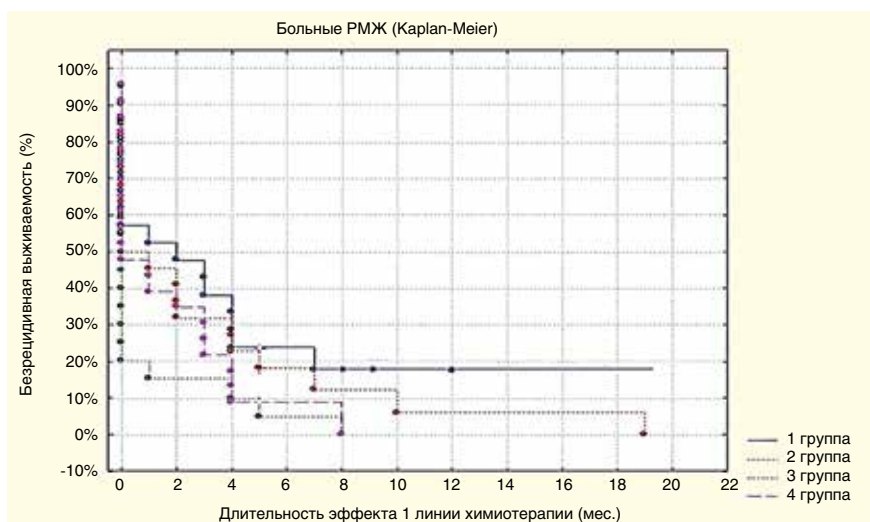
В IV группе 23 пациентки получали химиотерапию по схеме ПЦ: паклитаксел 135 мг/м² внутривенно капельно (1-й день), цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно (2-й день). Интервал между курсами – 3 нед.

Число курсов колебалось от 2 до 8. В большинстве случаев (47,8%) было проведено 6–8 курсов химиотерапии, 4 курса проведено семи больным (30,4%).

Непосредственный эффект представлен в табл. 4.

Таблица 4. Непосредственный эффект первой линии химиотерапии по схеме ПЦ и число больных в группе IV

Лечебный эффект	Число больных
Частичный	11/23 (47,8%)
Стабилизация	3/23 (13,0%)
Прогрессирование	9/23 (39,1%)

**Рисунок 2.** Результаты лечения пациенток четырех групп первой линией химиотерапии (схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел», ТАС, САФ, ПЦ)**Рисунок 3.** Длительность непосредственного эффекта первой линии химиотерапии по группам

После проведения химиотерапии первой линии по схеме ПЦ контроль заболевания зарегистрирован у 14 (60,8%) больных. Полного эффекта не было достигнуто ни у одной пациентки.

Длительность ремиссии колебалась от 1 до 8 мес. Медиана длительности ответа составила 3,5 мес.

Из токсических реакций при проведении химиотерапии по схеме ПЦ была отмечена нейтропения 1–2 ст. у 12/23

(52,2%) пациенток, нейтропения 3–4 ст. у 5/23 (21,7%), тромбоцитопения 1 ст. у 7/23 (30,4%), анемия 1–2 ст. у 13/23 (56,5%), 3–4 ст. у 2/23 (8,7%), тошнота/рвота 1–2 ст. у 18/23 (78,3%) больных.

Анализ полученных результатов позволил выявить различия в эффективности лечения разными схемами химиотерапии среди четырех групп.

Как видно из диаграммы на рис. 2, в группе I после проведения противоопухолевой терапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» отмечено улучшение результатов непосредственной эффективности по сравнению с тремя другими группами.

Была оценена выживаемость без прогрессирования после проведения первой линии химиотерапии в четырех сравниваемых группах. Длительность эффекта первой линии химиотерапии по группам представлена на рис. 3.

Отмечены различия в показателях безрецидивной выживаемости среди групп ($p=0,09$), при этом группа I показывает удлинение ремиссии после первой линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел». Медиана длительности ответа на лечение при проведении химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» при полном эффекте составила 7 мес., при частичном эффекте – 3,4 мес. При других схемах медиана времени до прогрессирования колебалась от 1,6 мес. при частичном эффекте в группе IV до 4,6 мес. при полном эффекте и 5,8 мес. при частичном эффекте для пациенток группы II.

Больным, у которых на первом этапе после использования первой линии химиотерапии четырьмя схе-

мами было диагностировано прогрессирование процесса, назначалась индивидуальная химиотерапия с учетом предшествующего лечения, общего состояния пациентки и распространенности заболевания. Была проанализирована эффективность схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» в качестве второй линии.

В табл. 5 представлены данные по непосредственному эффекту схемы, включающей бевацизумаб, оксалиплатин

Таблица 5. Непосредственный эффект химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» (БОП) в качестве второй линии у больных групп II, III, IV

Группа	Число больных, получивших химиотерапию по схеме БОП во второй линии	Непосредственный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
II	2	–	2	–	–
III	2	–	1	1	–
IV	1	–	1	–	–

Таблица 6. Непосредственный эффект химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» (БОП) в качестве третьей линии у больных группы II

Группа	Число больных, получивших химиотерапию по схеме БОП в третьей линии	Непосредственный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
II	2	1	1	–	–

и паклитаксел, при назначении во второй линии больным групп II, III, IV. Данная схема была назначена двум (10,5%) из 19 пациенток группы II, двум (10,5%) из 19 больных группы III и одной (5,26%) из 18 пациенток группы IV.

Как видно из табл. 1, после проведения химиотерапии второй линии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» контроль заболевания зарегистрирован у пяти больных.

Кроме того, проведена оценка эффективности различных схем химиотерапии при их назначении в качестве второй линии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Так, в группе II самой часто назначаемой схемой противоопухолевой терапии во второй линии была МММ, которая проведена 7/19 (36,8%) больным. Стабилизация заболевания зарегистрирована лишь у 1 из 7 пациенток, у остальных выявлено прогрессирование заболевания, что свидетельствует о неэффективности схемы МММ во второй линии у больных, леченых по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы.

В III группе 7/19 (36,8%) больным проведена в качестве второй линии химиотерапии схема «паклитаксел + доксорубин». У всех семи пациенток выявлено дальнейшее прогрессирование метастатического процесса, что говорит о нечувствительности метастазов тройного негативного рака молочной железы к схеме «паклитаксел + доксорубин» во второй линии.

Кроме того, в группе III во второй линии химиотерапия по схеме МММ проведена 5/18 (27,8%) больным. Частичный эффект отмечен у 1/5 (20%) пациентки, стабилизация заболевания – у 1/5 (20%) больной, прогрессирование метастатического процесса – у 3/5 (60%) пациенток.

Таким образом, предлагаемая новая схема химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела показала эффективность при назначении также во второй линии.

Больным, у которых после использования второй линии химиотерапии было диагностировано прогрессирование процесса, назначалась индивидуальная химиотерапия

с учетом предшествующего лечения, общего состояния пациентки и распространенности метастатического процесса. В качестве третьей линии химиотерапии назначались различные схемы.

Была проанализирована эффективность химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела в группе II при назначении в качестве третьей линии 2/10 больным с метастазами в отдаленные лимфоузлы, кожу и мягкие ткани. Данные приведены в табл. 6.

У обеих пациенток, получивших в качестве третьей линии химиотерапии новую схему, включающую бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел, достигнут контроль заболевания, причем у одной из них (с метастазами в мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы) достигнут полный эффект.

Кроме того, проведена оценка эффективности химиотерапии по схеме МММ при ее назначении в качестве третьей линии. Так, 3/10 (30%) больным группы II в третьей линии проведена химиотерапия по схеме МММ – у всех больных выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания, что свидетельствует о нечувствительности метастазов тройного негативного рака молочной железы к химиотерапии по схеме МММ в третьей линии.

Таким образом, разработанная нами новая схема химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела показала эффективность при назначении также в третьей линии.

Нами был проведен анализ общей выживаемости больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы, которая рассчитывалась от начала проведения первой линии химиотерапии одной из четырех исследуемых схем («бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел», ТАС, САЕ, ПЦ) до смерти пациенток по четырем исследуемым группам. Данные представлены на рис. 4.

Медиана общей выживаемости составила 18,5 мес. в I группе больных, получавших химиотерапию по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» в качестве первой линии; 12,6 мес. – во II группе пациенток, получавших

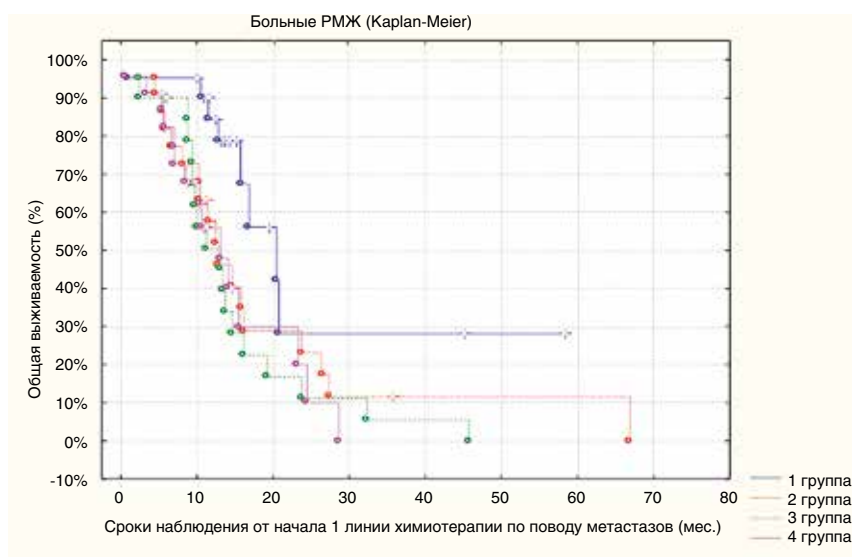


Рисунок 4. Распределение больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы по группам в зависимости от показателя общей выживаемости

химиотерапию по схеме ТАС в первой линии; 11,5 мес. – для III группы больных, пролеченных в первой линии химиотерапией по схеме САФ, и 12,5 мес. – для IV группы пациенток, получавших режим ПЦ в качестве первой линии химиотерапии. Таким образом, отмечены достоверные различия в продолжительности жизни больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы между группами I, II, III, IV ($p=0,04$). Кроме того, получено достоверное преимущество схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» у пациенток группы I по общей выживаемости. В группе I общая выживаемость составила 18,5 мес., в то время как в других группах она не превысила одного года.

Обсуждение

Тройной негативный рак молочной железы является агрессивным подтипом опухоли с высоким риском прогрессирования заболевания, ранним поражением внутренних органов и центральной нервной системы. С учетом значительной молекулярной гетерогенности интересным направлением в развитии лекарственной терапии метастазов ТНРМЖ является изучение нетипичных для лечения других подтипов рака молочной железы схем.

Как видно из представленных результатов, лекарственное лечение с использованием новой схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» показало высокую эффективность при лечении пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Учитывая небольшое число больных в исследуемой группе, окончательно заявить об эффективности разработанной схемы не представляется возможным. Данное исследование демонстрирует общую тенденцию к улучшению результатов лечения

метастазов ТНРМЖ при применении новых схем противоопухолевой терапии, нехарактерных для других подтипов РМЖ. При назначении исследуемой схемы в качестве первой линии объективный эффект в группе I больных составил около 67 %, причем полный эффект наблюдался в 29 % случаев. Среднее время до прогрессирования составило 8 мес. при полном эффекте и 4 мес. при частичном эффекте.

Сравнение эффективности других часто используемых схем химиотерапии в качестве первой линии при метастазах ТНРМЖ, таких как ТАС, САФ и ПЦ, не показало преимущества перед внедренной в клиническую практику схемой лекарственного лечения.

Схема «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» также оказалась эффективной в качестве второй и третьей линий химиотерапии и требует дальнейшего накопления клинического опыта.

Токсичность при назначении схемы с бевацизумабом, оксалиплатином и паклитакселом была приемлемой, и лечение хорошо переносилось больными.

Улучшение показателей выживаемости без прогрессирования получено в группе I ($p=0,08$), где после первой линии химиотерапии четыре пациентки оставались в ремиссии (со сроками наблюдения от 12 до 20 мес.), что на 15–20 % превышает показатели трех остальных групп.

Комбинация противоопухолевых препаратов «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» имеет преимущество по общей выживаемости среди больных I группы по сравнению с остальными группами, которым проводилась одна из трех других исследуемых схем химиотерапии (ТАС, САФ, ПЦ): 18,5 мес. для больных группы I по сравнению с 12,6 мес. для пациенток группы II, 11,5 мес. для группы III и 12,5 мес. для группы IV.

Необходимы дальнейшие исследования непосредственной эффективности новых схем лекарственного лечения, в том числе с внедрением в широкую практику иммунных агентов, таких как пембролизумаб и атезолизумаб, в монотерапии и в сочетании с химиотерапией. Разработка новых режимов противоопухолевого лекарственного лечения, их сочетание с иммунотерапией может позволить достичь впечатляющих результатов лечения у неоднократно леченых больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Информация об авторах:

Ольга В. Смирнова, заочный аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; врач-онколог химиотерапевтического отделения стационара ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1», Москва, Россия, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Василий И. Борисов, д. м. н., проф., зав. дневного стационара ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1», Москва, Россия, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Гелена П. Генс, д. м. н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия, e-mail: gelena974@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-68-77

For citation: Smirnova O. V., Borisov V. I., Guens G. P. Immediate and long-term outcomes of drug treatment in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2018; 3:68–77 (In Russ.)

Immediate and long-term outcomes of drug treatment in patients with metastatic triple negative breast cancer

O. V. Smirnova^{1, 2}, V. I. Borisov¹, G. P. Guens²

¹ Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) comprises 12–20 % of all breast cancers. TNBC is defined by the absence of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression. TNBC is a heterogeneous disease, with an aggressive clinical feature, a higher risk of both local and distant visceral and/or brain metastases. Recurrence usually develops between 1 and 3 years after the initial diagnosis and most deaths occur within 5 years. Epidemiologic studies illustrate a high prevalence of triple-negative breast cancers among young women. Triple-negative breast cancer is also more likely to occur in women that carry a BRCA mutation, especially if they are diagnosed at a young age. Cytotoxic chemotherapy remains the mainstay treatment for TNBC because there are currently no specific targets for treatment options (hormone receptors or HER-2 amplification). Chemotherapy combined with targeted agents including DNA repair with PARP inhibitors, EGFR inhibitors, anti-angiogenic agents and a Chk1 inhibitor produced modest improvement in response rate and overall survival. Nevertheless there's no common standards for treatment such patients with metastatic TNBC. Progress in the development of new regimens and combination of drug treatment agents for patient with generalized TNBC remains an important challenge that could lead to improvement immediate and long-term outcomes

Keywords: triple-negative breast cancer, metastases, chemotherapy

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, MD, PhD student, Department of Oncology and Radiology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; oncologist, Chemotherapy Department, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Vasiliy I. Borisov, MD, DSc Med, Professor, Head of the Outpatient Clinic, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Gelena P. Guens, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, email: gelena974@gmail.com

Литература • References

1. DeSantis C., Ma J., Bryan L. et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer. J. Clin.* 2014. Vol. 64. P. 52–62.
2. DeSantis C. E., Bray F., Ferlay J. et al. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24. P. 1495–1506.

3. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 38–43. [Chissov V. I., Dar'yalova S. L. *Onkologiya* (Oncology). Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 38–43 (In Russ.)].
4. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *J. Oncologist*. 2010. Vol. 15 (5). P. 39–48.
5. Carey L. A. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 2492–2502.
6. Nielsen T. O., Hsu F. D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2004. Vol. 10 (16). P. 5367–5374.
7. Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin. Cancer Res*. 2007. Vol. 13. P. 2329–2334.
8. Chavez K. J., Garimella S. V., Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in search for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis*. 2010. Vol. 32 (1–2). P. 35–48.
9. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England J. Medicine*. 2007. Vol. 357 (26). P. 2666–2676.
10. Miles D. W., Chan A., Dirix L. Y. et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28 (20). P. 3239–3247.
11. Linderholm B. K., Hellborg H., Johansson U. et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2009. Vol. 20 (10). P. 1639–1646.
12. Zhang J., Wang L., Wang Z., Hu X., Wang B., Cao J. et al. A phase II trial of biweekly vinorelbine and oxaliplatin in second- or third-line metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Biol. Ther*. 2015. Vol. 16 (2). P. 225–232. DOI: 10.4161/15384047.2014.986973.
13. Liu J., Xiao Y., Wei W., Guo J., Liu Y., Huang X. N. et al. Clinical efficacy of administering oxaliplatin combined with S-1 in the treatment of advanced triple-negative breast cancer. *Exp. Ther. Med*. 2015. Vol. 10 (1). P. 379–385. DOI: 10.3892/etm.2015.2489.
14. Kang M., Jiang H., Wang S. et al. Efficacy of docetaxel combined with oxaliplatin by different administration routes in treatment of anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Zhong Guo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu*. 2005. Vol. 12. P. 527–529.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85

Цитирование: Самойленко И. В., Жуликов Я. А., Харкевич Г. Ю., Петенко Н. Н., Демидов Л. В. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи // Злокачественные опухоли 2018; 3:78–85

Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи

И. В. Самойленко¹, Я. А. Жуликов², Г. Ю. Харкевич¹, Н. Н. Петенко¹, Л. В. Демидов¹

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

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

Для корреспонденции: i.samoylenko@ronc.ru

Резюме: Появление анти-PD-1-препаратов значительно улучшило прогноз пациентов с метастатической меланомой кожи. Однако в международной литературе накоплено мало данных по эффективности этих препаратов во второй и последующих линиях терапии.

Нами проанализирован собственный опыт применения ниволумаба в терапии метастатической меланомы кожи. В данное нерандомизированное неконтролируемое сплошное исследование были включены 53 пациента с метастатической или нерезектабельной меланомой, из которых 86,8 % (46) получили две и более линии системной терапии по поводу метастатической меланомы.

Частота объективного ответа составила 22,6 % (95 % Доверительный интервал (ДИ) 53,3–64,4 %). Медиана выживаемости без прогрессирования – 4,37 мес. (95 % ДИ 2,27–6,47). Медиана общей выживаемости – 17,9 мес. (95 % ДИ 8,89–26,99). Одно-, двух-, трехлетняя общая выживаемость составила 66, 35 и 35 % соответственно.

Эффективность ниволумаба во второй и последующих линиях терапии значительно ниже, чем показано в результатах рандомизированных исследований по применению анти-PD-1-препаратов в первой линии терапии.

Ключевые слова: меланома, ниволумаб, анти-PD-1, иммунотерапия

Введение

Меланома кожи – агрессивная злокачественная опухоль, характеризующаяся резистентностью к стандартной химио- и лучевой терапии. В эру химиотерапии медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатической меланомой кожи составляла всего 6–10 мес. [1]. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек – блокаторов CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), PD-1 (programmed death 1) и его лиганда (PD-L1) значительно улучшило прогноз этих пациентов [2, 3]. Первый препарат из этого класса – ипилимумаб (разработан Bristol-Myers Squibb, США) в рандомизированном клиническом исследовании III фазы значительно улучшил медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с вакциной gp100 [4]. В объединенном анализе, включившем 12 исследований по применению ипилимумаба в лечении метастатической меланомы кожи, трехлетняя ОВ составила 26 % [5]. Применение анти-PD-1-препаратов – ниволумаба (разработан Bristol-Myers Squibb, США) и пембролизумаба (Разработан Merck, США) в первой линии терапии связано с более высоким клиническим эффектом и благоприятным профилем безопасности по сравнению с монотерапией ипилимумабом. В исследовании III фазы Checkmate-067 трехлетняя ВБП составила 32 % в группе ниволумаба

и 10 % в группе ипилимумаба [6]. Результаты применения анти-PD-1-препаратов у предлеченных пациентов намного скромнее. В исследовании Checkmate-037 изучалась эффективность ниволумаба у предлеченных пациентов по сравнению с химиотерапией дакарбазином или паклитакселом и карбоплатином [7]. Медианы ОВ составили 16 и 14 мес. соответственно, однако различия не достигли статистической значимости (отношение рисков 0,95; 95,54 % ДИ 0,73–1,24) [7].

Таким образом, на данный момент в международной литературе накоплено мало данных по эффективности анти-PD-1-препаратов во второй и последующих линиях терапии метастатической меланомы кожи.

В данной работе мы провели анализ эффективности и переносимости терапии ниволумабом пациентов с метастатической меланомой, принимавших участие в программе расширенного доступа к ниволумабу (CA209-097) в отделении биотерапии опухолей Национального медицинского исследовательского института им. Н. Н. Блохина Минздрава России.

Методы

Пациенты

В программу расширенного доступа включались пациенты: старше 18 лет; с III–IV стадией меланомы (по 7th AJCC); гистологически подтвержденным

диагнозом; ECOG-статусом 0–2; отсутствием или недоступностью эффективных терапевтических опций. Критерии исключения: прием системных глюкокортикоидов более 10 мг/сут. по преднизолону в связи с наличием метастазов в головной мозг или сопутствующих аутоиммунных заболеваний; беременность; наличие ВИЧ, гепатита В или С. Также в данное исследование было включено семь пациентов, получивших менее двух линий предшествующей терапии по поводу метастатической меланомы, принимавших ниволумаб вследствие недоступности ингибиторов BRAF и ипилимумаба.

Дизайн исследования и режим терапии

В ретроспективное нерандомизированное неконтролируемое сплошное исследование по изучению эффективности ниволумаба во второй и последующих линиях были включены 53 пациента с метастатической или нерезектабельной меланомой различных локализаций, которым было выполнено хотя бы одно введение ниволумаба. Ниволумаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Максимальная длительность лечения составляла 24 мес. При прогрессировании заболевания после окончания курса терапии разрешалось возобновление лечения.

Нами не были запланированы конечные точки ввиду особенностей дизайна исследования. Однако мощность исследования позволила выделить достоверные благоприятные прогностические факторы в отношении ОВ.

Оценка эффективности и безопасности

ВБП определялась от времени первого введения препарата до первого подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти (если ни одного контрольного исследования не было выполнено до этого). ОВ определялась от времени первого введения до смерти. Ответ на терапию оценивался по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1), первое контрольное обследование выполнялось на 12-й нед. с момента первого введения препарата, затем каждые 12 нед. Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом ниволумаба, оценивались по критерию National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03.

Статистический анализ

Перед началом исследования статистический анализ не был запланирован. Для описания характеристик пациентов были использованы методы описательной статистики, для оценки ОВ и ВБП – метод Каплана – Мейера. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

Пациенты и терапия

Включение пациентов происходило в период с марта 2015 г. по декабрь 2017 г. Основные характеристики пациентов (n=53) приведены в табл. 1.

База данных была закрыта в апреле 2018 г., медиана периода наблюдения составила 30,7 мес. Прогрессирование наступило у 41 (77,4%) пациента, смерть – у 26 (49,1%).

Последующую системную терапию получили 23 (43,4%) пациента. Наиболее часто назначались следующие схемы терапии: ингибиторы BRAF в монотерапии (n=7, 13,2%); комбинация ингибиторов BRAF и MEK (n=5, 9,4%); химиотерапия (n=6, 11,4%). Терапия ниволумабом после прогрессирования была продолжена у трех (5,4%) пациентов. В связи с выраженным ухудшением соматического статуса или отсутствием доступных и эффективных лекарственных опций после прогрессирования заболевания на терапии ниволумабом последующее лечение не было назначено у 14 (26,4%) пациентов.

Таблица 1

Характеристика	NIVO (n=53)
Средний возраст, годы	52,8 (23–76)
Возраст, %	
> 65 лет	88,7
≥ 65 и > 75 лет	9,4
≥ 75 лет	1,9
Мужчины, %	35,8
ECOG 0, %	39,6
М-стадия, %	
M1c	71,7
Уровень ЛДГ, %	
> ВГН	37,7
Мтс в головной мозг, %	20,8
Мтс в печень, %	32,1
Мутация BRAF V600, %	54,7
Локализация первичной опухоли на коже, %	84,9
Число предшествующих линий терапии по поводу метастатической меланомы:	
0–1	13,2
2	39,6
3 и более	47,2
Ипилимумаб в предшествующей терапии, %	66
Сумма диаметров очагов до начала терапии, мм	
средняя (95 % ДИ)	69,9 (55,7–84,1)
медиана (мин – макс)	66,0 (10–242)
Сумма диаметров таргетных очагов более 100 мм, %	34

Эффективность

Частота объективного ответа составила 22,6% (95% Доверительный интервал (ДИ) 53,3–64,4%), у 5 (9,4%) пациентов был достигнут частичный ответ и у 7 (13,2%) – полный ответ. Стабилизация заболевания более 6 мес. наблюдалась у 8 (15,2%) пациентов. Таким образом, контроль заболевания наблюдался у 20 (37,7%) больных. Медиана длительности ответа не достигнута (НД) (95% ДИ НД–НД). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 31 (53,8%) пациента. У двух (3,8%) пациентов ответ не был оценен. Данные о лучшем ответе на лечение по размеру таргетных очагов у пациентов, прошедших первое контрольное обследование (n=45), приведены на рис. 1.

Медиана ВБП составила 4,37 мес. (95% ДИ 2,27–6,47). Одно-, двух-, трехлетняя ВБП – 27, 24 и 21% соответственно (рис. 2).

Медиана ОВ составила 17,9 мес. (95% ДИ 8,89–26,99). Одно-, двух-, трехлетняя ОВ – 66, 35 и 35% соответственно (рис. 2). Нами были выделены следующие благоприятные прогностические факторы в отношении ОВ: ЛДГ ниже верхней границы нормы (ВГН), ECOG-статус 0, суммарный диаметр таргетных очагов менее 100 мм (рис. 3).

Наличие полного ответа на терапию было связано с высокой ОВ (рис. 4). Нами также проанализированы возможные различия в отношении ряда клинических и лабораторных признаков между пациентами с контролем

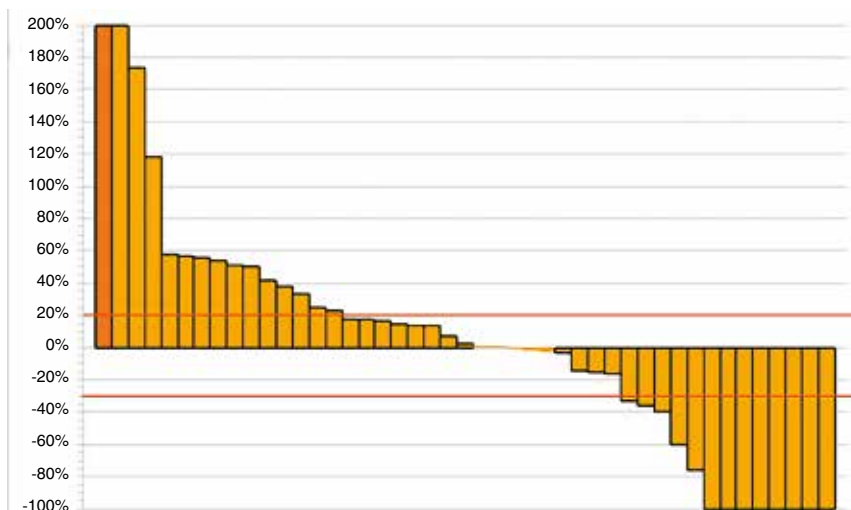


Рисунок 1

заболевания и прогрессированием на терапии ниволумабом. При статистическом анализе (критерий Хи-квадрат) были выявлены достоверные статистические различия в отношении следующих характеристик: наличие метастазов в печени ($p < 0,05$), сумма диаметров таргетных очагов ≥ 100 ($p < 0,05$), которые достоверно оказывали отрицательное влияние на объективный ответ (табл. 2).

Безопасность

В данном исследовании не было выявлено ранее не описанных НЯ. Возникновение иммуноопосредованных НЯ, предположительно связанных с приемом ниволумаба, наблюдалось у 31 (58,5%) пациента. НЯ 3–4 степени возникли у 7 (13,2%) пациентов. Большая часть НЯ купировались

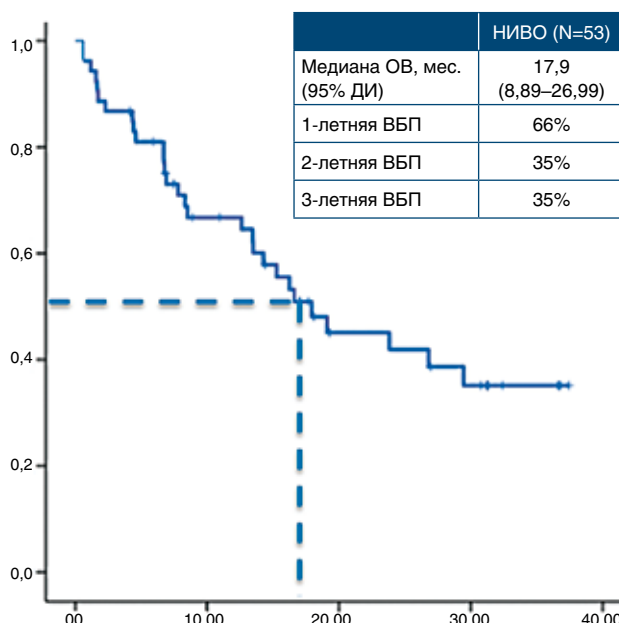
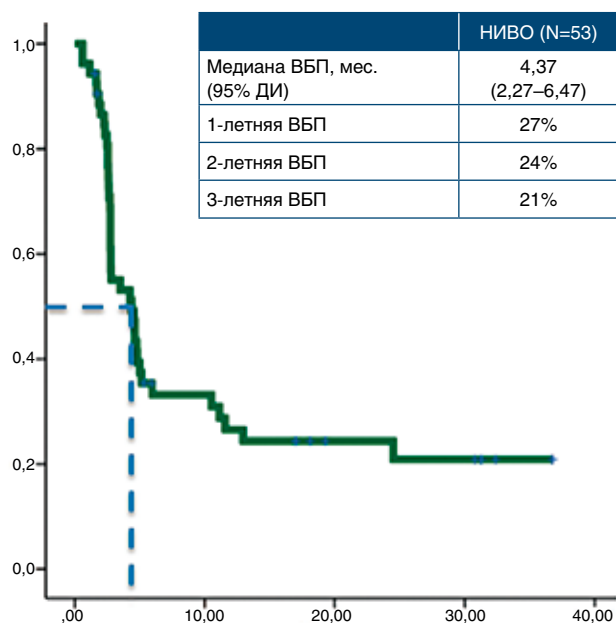
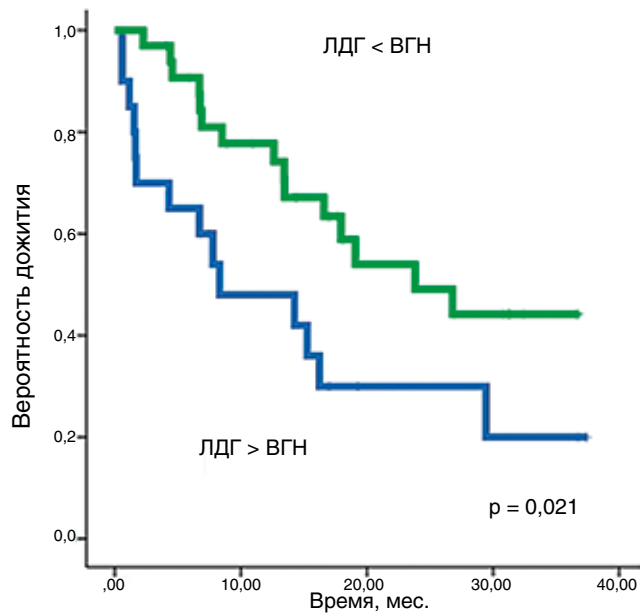


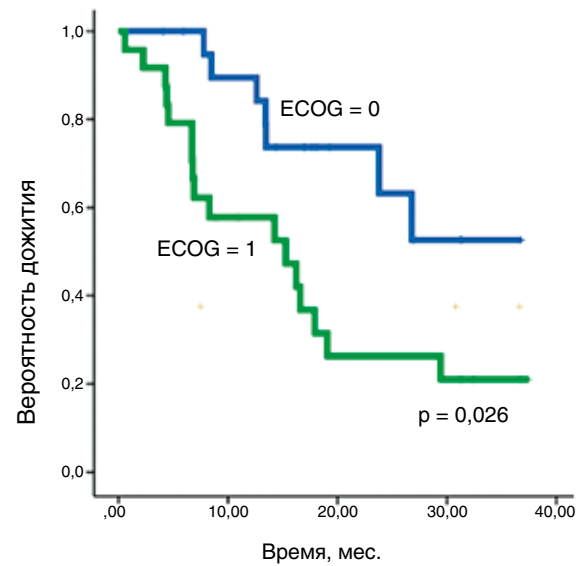
Рисунок 2



а

	НИВО (N = 53)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ) в группе ЛДГ>ВГН (N=20)	8,3 (0–17,19)
Медиана ОВ в группе ЛДГ< ВГН (N = 33)	23,8% (12,1–35,6)

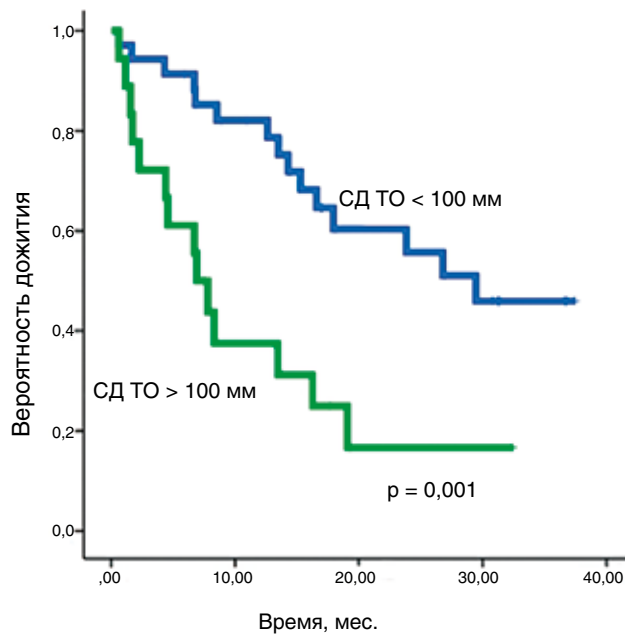
Рисунок 3а



б

	НИВО (N = 53)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ) в группе ECOG = 0 (N = 35)	НД (НД – НД)
Медиана ОВ в группе ECOG = 1 (N = 18)	15,27% (4,7–25,8)
HR (95% ДИ)	0,27 [0,08–0,85]

Рисунок 3б



в

	НИВО (N = 53)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ) в группе СД < 100 мм (N = 35)	29,43 (НД – НД)
Медиана ОВ в группе СД > 100 мм (N = 18)	6,89% (4,8–9,0)
HR (95% ДИ)	0,31 [0,15 – 0,65]

Рисунок 3в



Рисунок 4

	НИВО (N = 53)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ) в группе ПО (N = 7)	НД (НД – НД)
Медиана ОВ в группе Не – ПО (N = 46)	15,4% (6,79 – 21,39)
HR (95% ДИ)	НД

Таблица 2

Характеристика	Пациенты с контролем над заболеванием (n=20)	Пациенты с прогрессированием заболевания (n=33)	Различия
Средний возраст, годы (95 % ДИ)	49 (43–55)	53 (48–57)	НД
Возраст, %			
> 65 лет	90	87,9	
≥ 65 и > 75 лет	10	91	НД
≥ 75 лет	0	3	
Мужчин, %	25	42,4	НД
ECOG 0, %	55	30,3	НД
М-стадия, %			
M1a	30	18,2	
M1b	10	3	НД
M1c	60	78,8	
Уровень ЛДГ, %			
> ВГН	25	45	НД
Мтс в головной мозг, %	15	24,2	НД
Мтс в печень, %	15	42,4	p<0,05
Мутация BRAF V600, %	50	57,6	НД
Локализация первичной опухоли на коже, %	80	87,9	НД
Предшествующая адъювантная терапия, %	65	57,6	НД
Число предшествующих линий терапии по поводу метастатической меланомы			НД
0–2	60	48,5	
3 и более	40	51,5	
Ипилимумаб в предшествующей терапии, %	65	66,7	НД
Сумма диаметров очагов до начала терапии, мм			p=0,035
Средняя (95 % ДИ)	60,7 (45–76)	91,2 (67–116)	
Медиана (мин – макс)	54,5 (10–84)	86,0 (0–242)	
Сумма диаметров целевых очагов более 100 мм, %	10	48,5	p<0,05

Таблица 3

Характеристика	CheckMate 067 группа ниволумаба	KEYNOTE 001		CheckMate 037 группа ниволумаба	Данное исследование
		Получали ипилимумаб до ниволумаба	Никогда не получали ипилимумаб		
Количество пациентов	316	342	313	272	53
ECOG					
0 (%)	75,3	63	73	60	39,6
1 (%)	24,4	37	27	40	45,3
2 (%)	0,3	0	0	0	15,1
Распространенность заболевания					
M1a и M1b (%)	41,8	20	22	25	28,8
M1c (%)	58,2	80	75	75	71,7
Наличие метастазов в головной мозг (%)	2,5	11	5	19	20,8
ЛДГ					
Норма (%)	62	58	62	49	54,7
Выше ВГН (%)	35,4	41	35	51	37,7
Количество линий предшествующей терапии					
0 (%)	100	0	51	0	7,5
1 (%)	0	30	33	28	5,7
2 (%)	0	37	15	51	39,6
≥3 (%)	0	32	1	21	47,2
Результаты					
ЧОО (%)	43,7	29	39	31,7	22,6
Медиана ВБП, мес.	6,9 (95 % ДИ 4,3–9,5)	4 (95 % ДИ 3–6)	5 (95 % ДИ 3–7)	3,1	4,37 (95 % ДИ 2,27–6,47)
Медиана ОВ, мес.	НД	20 (95 % ДИ 18–25)	29 (95 % ДИ 22–НД)	16	17,9 (95 % ДИ 8,89–26,99)
Все НЯ (%)	86	82	85	59	58,5
НЯ 3–4 степени (%)	21	14	14	8	13,2

Таблица 4

НЯ	Число больных с НЯ, n (%)	
	Любой степени	3–4 степени
Кожные	17 (32)	1 (2)
Эндокринные		
Hypothyroidism	7 (13)	0 (0)
ЖКТ		
Диарея	6 (11)	0 (0)
Гастрит	1 (2)	1 (2)
Печеночные	4 (7,5)	1 (2)
Легочные	2 (4)	0 (0)

в течение 3–4 нед. от момента возникновения. Отмена терапии в связи с непереносимостью произошла у трех (5,6 %) пациентов. Не зафиксировано ни одного смертельного случая, связанного с возникновением НЯ. Основные НЯ, зарегистрированные в исследовании, приведены в табл. 4.

Обсуждение

Данная статья описывает результаты самого крупного в России опыта применения анти-PD-1-препаратов в пределах одного центра. В табл. 3 мы приводим сравнительную характеристику пациентов, включенных в исследования, а также результаты международных исследований и проведенной нами работы [6–9]. Как можно убедиться, в реальной клинической практике чаще, чем в международных рандомизированных исследованиях, встречаются пациенты со следующими характери-

ками: получившие две и более линии предшествующей терапии, имеющие метастатическое поражение головного мозга и ECOG-статус 1–2.

Эффективность ниволумаба во второй и последующих линиях терапии значительно ниже, чем показано в результатах рандомизированных исследований по применению анти-PD-1-препаратов в первой линии терапии. Наибольшую схожесть в характеристиках пациентов наше исследование имеет с исследованием CheckMate 037 [7, 8]. Однако в данном исследовании II фазы не было получено статистически значимых различий в медиане общей выживаемости между группами ниволумаба и химиотерапии (дакарбазин в монотерапии или паклитаксел и карбоплатин).

Согласно полученным нами данным, наибольшую выгоду от назначения ниволумаба получают пациенты со следующими благоприятными прогностическими факторами: ЛДГ ниже ВГН; ECOG-статус 0; суммарный размер таргетных очагов менее 100 мм; отсутствие метастатического поражения печени. Эти данные нашли подтверждение в других международных исследованиях [10]. Назначение ниволумаба во второй и последующих линиях терапии метастатической меланомы должно быть в первую очередь рассмотрено у пациентов с наличием указанных благоприятных прогностических факторов.

Профиль безопасности ниволумаба соответствует ранее приводимым данным международных исследований.

Информация об авторах:

Игорь В. Самойленко, к. м. н., с. н. с. отделения биотерапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Ярослав И. Жуликов, студент 6-го курса, лечебный факультет, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: shulikow.jarik@gmail.com

Галина Ю. Харкевич, к. м. н., в. н. с. отделения биотерапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: g.kharkevich@ronc.ru

Наталья Н. Петенко, к. м. н., врач-онколог отделения биотерапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: n.petenko@ronc.ru

Лев В. Демидов, д. м. н., проф., зав. отделением биотерапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: demidov.lev@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3 – 78–85

For citation: Samoylenko I. V., Zhulikov Ya. I., Kharkevich G. Yu., Petenko N. N., Demidov L. V. Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma. *Malignant Tumours* 2018; 3:78–85 (In Russ.)

Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma

I. V. Samoylenko¹, Ya. I. Zhulikov², G. Yu. Kharkevich¹, N. N. Petenko¹, L. V. Demidov¹

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

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

For correspondence: i.samoylenko@ronc.ru

Abstract: The appearance of anti-PD-1 drugs significantly improved prognosis of patients with metastatic skin melanoma. However, little data on the effectiveness of these drugs in the second and subsequent lines of therapy has been accumulated in the international literature.

We have analyzed our experience in the use of nivolumab in the treatment of metastatic melanoma. This non-randomized, uncontrolled, continuous study included 53 patients with metastatic or unresectable melanoma, of whom 86.8 % (46) received two or more lines of systemic therapy for metastatic melanoma.

The rate of objective response was 22.6 % (95 % Confidence Interval (CI) 53.3–64.4 %). The median progression-free survival was 4.37 months (95 % CI 2.27–6.47). The median overall survival was 17.9 months (95 % CI 8.89–26.99). One-, two-, three-year overall survival contained 66, 35 and 35 %, respectively.

The efficacy of nivolumab in the second and subsequent treatment lines is significantly lower than showed in the results of randomized trials of the use of anti-PD-1 drugs in the first line of therapy.

Keywords: melanoma, nivolumab, anti-PD-1, immunotherapy

Information about the authors:

Igor V. Samoylenko, MD, PhD Med, Senior Researcher, Tumor Biotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Yaroslav I. Zhulikov, 6th year student, General Medicine Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: shulikov.jarik@gmail.com

Galina Yu. Kharkevich, MD, PhD Med, Leading Researcher, Tumor Biotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: g.kharkevich@ronc.ru

Natalia N. Petenko, MD, PhD Med, Oncologist, Tumor Biotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: n.petenko@ronc.ru

Lev V. Demidov, MD, DSc Med, Professor, Head of the Tumor Biotherapy Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: demidov.lev@gmail.com

Литература • References

1. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364 (26). P. 2517–2526. PMID: 1639810. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
2. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011. Vol. 480 (7378). P. 480–489. PMID: 22193102 DOI: 10.1038/nature10673.
3. Kaufman H. L., Kirkwood J. M., Hodi F. S., Agarwala S., Amatruda T., Bines S. D. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 10 (10). P. 588–598. PMID: 23982524. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.153.

4. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F., Weber R. W., Sosman J. A., Haanen J. B. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (8). P. 711–723. PMID: 20525992. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
5. Schadendorf D., Hodi F. S., Robert C., Weber J. C., Margolin K., Hamid O. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 1889–1894. PMID: 25667295. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
6. Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J. J., Cowey C. L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377 (14). P. 1345–1356. PMID: 28889792. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
7. Larkin J., Minor D., D'Angelo S., Neyns B., Smylie M., Miller W. H. et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36 (4). P. 383–390. PMID: 28671856. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8023.
8. Weber J. S., D'Angelo S. P., Minor D., Hodi F. S., Gutzmer R., Neyns B. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (4). P. 375–384. PMID: 25795410. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15) 70076-8.
9. Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F. S., Wolchok J. D., Kefford R. et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016. Vol. 315 (15). P. 1600–1609. PMID: 27092830. DOI: 10.1001/jama.2016.4059.
10. Specenier P. Nivolumab in melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2016. Vol. 16 (12). P. 1247–1261. PMID: 27776441. DOI: 10.1080/14737140.2016.1249856.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94

Цитирование: Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Тюляндин С. А. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIС–IV стадий рака яичника // Злокачественные опухоли 2018; 3:86–94

Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIС–IV стадий рака яичника

А. С. Тюляндина¹, А. А. Румянцев¹, К. Ю. Морхов¹, В. М. Нечушкина^{1,2}, С. А. Тюляндин¹

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

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

Для корреспонденции: atjulandina@mail.ru

Резюме: Выбор тактики лечения больных раком яичников (РЯ) IIIС–IV стадий на первом этапе остается предметом многочисленных дискуссий. Причиной этому являются неудовлетворительные результаты рандомизированных исследований и низкая частота первичных полных циторедукций в этих работах. Мы провели ретроспективный анализ по оценке эффективности хирургического лечения больных РЯ IIIС–IV стадий ($n=314$), проходивших лечение с 1995 по 2017 г. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) при выполнении первичного хирургического вмешательства составила 15,6 мес., после интервальной циторедукции – 11,5 мес. ($p=0,002$; HR 0,61; 95 % CI 0,39–0,81). Выполнение первичной циторедукции позволило достоверно увеличить медиану продолжительности жизни (ПЖ) на 19,6 мес.: с 38,0 мес. при интервальной операции до 57,6 мес. при первичной циторедукции ($p=0,04$; HR 0,64; 95 % CI 0,41–0,99). Увеличение числа оптимальных интервальных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения в группе больных после предоперационной химиотерапии. Проведенный нами анализ за последние 20 лет продемонстрировал, что улучшение результатов лечения отмечается только в группе первичных циторедукций и обусловлено увеличением числа полных оптимальных циторедуктивных вмешательств.

Ключевые слова: рак яичников, полная циторедукция, оптимальная циторедукция, предоперационная химиотерапия, интервальная циторедукция

Введение

В течение года мы опубликовали несколько обзорных работ, посвященных обсуждению целесообразности интервальных циторедукций, а также оптимальности и оценке качества хирургических вмешательств у больных с IIIС–IV стадиями рака яичников (РЯ) [1–3]. В настоящий момент опубликовано три рандомизированных исследования по сравнению первичных и интервальных циторедукций совместно с предоперационной химиотерапией [4–6]. Напомним, что в трех рандомизированных работах оба подхода имели одинаковую эффективность. Причина критического отношения к полученным в исследованиях результатам обусловлена низким качеством хирургического пособия. Это подтверждается небольшим числом полных первичных циторедукций, доля которых составляет 11,6–15,5%, и короткой медианой продолжительности жизни (ПЖ), не превышающей 30 мес. в европейской популяции [4, 5]. Ретроспективный анализ собственных данных, проведенный хирургами, стоящими на позиции агрессивной хирургии на первом этапе у больных РЯ IIIС–IV стадий, продемонстрировал, что увеличение доли полных первичных циторедукций более чем на 20% приводит к медиане ПЖ, превышающей 57 мес. [7–9]. Целью нашей работы являлась оценка результатов лечения больных распространенным РЯ IIIС–IV стадий, прошедших лечение в нашем отделении за последние 20 лет, в зависимости от срока и объема циторедукции.

Материалы и методы, статистика

Нами был проведен ретроспективный анализ по оценке качества хирургического лечения больных РЯ IIIС–IV стадий, сравнению сроков и оптимальности циторедуктивных хирургических вмешательств у больных РЯ, получивших лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии за период с 1995 по 2017 г. В данное исследование было включено 314 больных РЯ IIIС–IV стадий. Мы подразделили анализ на три этапа.

В первую очередь было проведено сравнение отдаленных результатов в зависимости от сроков хирургического лечения, для чего пациенты были разделены на две группы. В 224 из 314 случаев (71,3%) на первом этапе выполнялась первичная циторедукция, у 90 (28,7%) больных – интервальная циторедукция после предоперационной химиотерапии. Отбор в группу предоперационной химиотерапии определялся в большинстве случаев общим состоянием больных (ECOG ≥ 2), возрастом (пациенты старше 70–75 лет), распространенностью опухолевого процесса, квалификацией оперирующей бригады и парамедицинскими причинами.

На втором этапе была оценена эффективность хирургического лечения за последние 20 лет. Для этого мы подразделили больных на две группы в зависимости от периода выполнения хирургического вмешательства: с 1995 по 2005 г. ($n=76$) и с 2006 по 2017 г. ($n=238$). Анализ этих

подгрупп включал оценку динамики развития хирургического лечения, сравнение с мировыми тенденциями и выживаемость больных в разные временные периоды в зависимости от сроков выполнения хирургического этапа лечения.

На третьем этапе проведена оценка радикальности хирургического лечения только в подгруппе больных, получавших лечение с 2006 по 2017 г., за этот период пациенты в обеих группах получали химиотерапию первой линии с препаратами платины и таксанами, являющуюся стандартным подходом к лечению. Сравнение проводилось в группах оптимальной циторедукции (остаточная опухоль 0–1 см, $n=170$) и в группе, в которой больные были прооперированы в неоптимальном объеме (≥ 1 см, $n=56$). Общее число пациенток в исследовании составило 226, поскольку у 12 из 238 больных отсутствовали данные по оптимальности циторедукции. Сравнительный анализ включал оценку отдаленных результатов в зависимости от радикальности хирургического лечения.

Оптимальной считалась циторедукция, при которой максимальный диаметр остаточной опухоли составлял 0–1 см, полной оптимальной циторедукцией (микроскопическая опухоль) считалось визуальное отсутствие очагов болезни и неоптимальной циторедукцией называлась операция при остаточной опухоли более 1 см в диаметре. Оценка производилась по данным протоколов операций и контрольному обследованию перед началом системного лечения.

В качестве основных критериев эффективности рассматривались: выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитываемая с момента начала лечения (хирургического или системного в зависимости от того, что наступало раньше) до прогрессирования и/или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения; общая выживаемость, рассчитываемая с момента начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста, теста Breslow-Wilcoxon или с помощью Cox-анализа в зависимости от статистической модели. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими переменными, применялся тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность; при небольших выборках (5 и менее больных) применялся метод Фишера. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t -критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Манна – Уитни. Оценка зависимых параметрических признаков с неправильным распределением проводилась с помощью критерия Вилкоксона. При использовании перечисленных

методов статистики применялся 95%-й доверительный интервал и значение двустороннего « p ». Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), программ Graph Pad v. 5.0 и Microsoft® Excel® 2010.

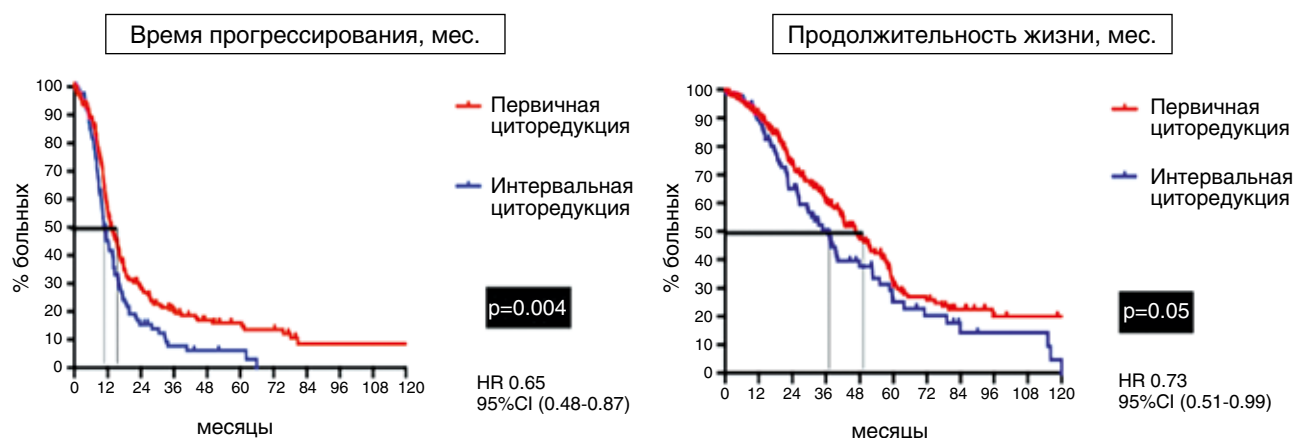
Результаты лечения больных раком яичников IIIС–IV стадий за последние 20 лет

В анализ вошли данные 314 больных РЯ IIIС–IV стадий. Основные клиничко-морфологические характеристики обобщены в табл. 1. Из представленных данных видно, что возраст, общий статус больных, частота отдаленного метастазирования не отличались в группах первичной и интервальной циторедукции и, таким образом, не являлись критериями отбора больных для предоперационной химиотерапии. В группе интервальной циторедукции больные РЯ с IV стадией встречались чаще, чем в группе первичной операции (47,8% vs 27,7%, $p=0,001$), что в большинстве случаев было обусловлено метастатическим плевритом. В группе первичной циторедукции плеврит определялся у 18,7% больных, а в группе интервальной операции – у 40% ($p=0,0001$). В остальных сформированных группах не имели достоверных различий в распространении болезни. Частота оптимальных циторедукций в группе первичных и интервальных операций составила 33,5 и 50% соответственно ($p=0,007$). Отмечена тенденция к увеличению числа хирургических вмешательств без остаточной опухоли в группе интервальной циторедукции по сравнению с первичными хирургическими вмешательствами: 22,7 и 17,8% соответственно, однако статистическая достоверность достигнута не была ($p=0,07$).

Показатели выживаемости были оценены у всех 314 пациенток и включали оценку ВБП и ПЖ у больных РЯ IIIС–IV стадий. Выполнение циторедукции на первом этапе статистически значимо увеличивало медиану ВБП у больных с IIIС–IV стадиями с 11,2 до 13,4 мес. по сравнению с интервальной циторедукцией ($p=0,004$; HR 0,65; 95% CI 0,48–0,87). При этом 5-летняя ВБП в группе первичных циторедукций составляла 15%, в то время как в группе интервальной циторедукции всего 6% ($p=0,003$). ПЖ больных РЯ с IIIС–IV стадиями болезни была больше, если циторедуктивная операция выполнялась на первом этапе: медиана для первичной циторедукции составила 46,6 мес., а для интервальной – 36,6 мес. ($p=0,05$; HR 0,73; 95% CI 0,51–0,99). При медиане наблюдения 31,5 мес. (диапазон 1,5–174,7 мес.) 5-летняя общая выживаемость для больных после первичной циторедукции составила 30%, 10-летняя – 20%. После интервальной циторедукции 5-летняя общая выживаемость равнялась 25%, к 10 годам наблюдения все больные погибали (рис. 1).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных РЯ III–IV стадий в зависимости от времени выполнения хирургического лечения

Признак	Первичная циторедукция	Интервальная циторедукция	p
Число больных	224	90	
Возраст, медиана (годы)	53 (23–78)	57 (36–75)	0,08
ЕКОГ-статус до начала ХТ	Оценен у 197	Оценен у 78	
0–1	161/197 (81,7%)	61/78 (78,2%)	0,74
2–3	36/197 (18,3%)	17/78 (21,8%)	
Стадия			
III	162/224 (72,3%)	47/90 (52,2%)	0,001
IV	62/224 (27,7%)	43/90 (47,8%)	
Гистологический тип аденокарциномы			
серозная	194/224 (86,6%)	84/90 (93,3%)	0,22
другие	30/224 (13,4%)	6/90 (6,7%)	
Отдаленное метастазирование	32/224 (14,3%)	15/90 (16,7%)	0,72
Асцит			
есть	164/224 (73,2%)	75/90 (83,3%)	0,08
нет/не известно	60/224 (26,8%)	15/90 (16,7%)	
Плеврит			
есть	42/224 (18,7%)	36/90 (40,0%)	0,0001
нет/не известно	182/224 (81,3%)	54/90 (60,0%)	
Оптимальность хирургического лечения			
оптимальная циторедукция	75/224 (33,5%)	45/90 (50,0%)	0,007
неоптимальная циторедукция	137/224 (61,1%)	40/90 (44,4%)	
не известно	12/224 (5,4%)	5/90 (5,6%)	
Размер остаточных очагов:			
микроскопические	40/224 (17,8%)	25/90 (27,8%)	0,07
макроскопические	172/224 (76,8%)	60/90 (66,6%)	
не известно	12/224 (5,4%)	5/90 (5,6%)	



Вид циторедукции	Первичная	Интервальная
Событие	167 / 224 (74,5%)	79 / 90 (87,7%)
Медиана ВБП, мес.	13,4	11,2

Вид циторедукции	Первичная	Интервальная
Событие	120 / 224 (53,6%)	60 / 90 (66,7%)
Медиана ПЖ, мес.	46,6	36,6

Рисунок 1. Отдаленные результаты лечения больных РЯ III–IV стадий в зависимости от сроков выполнения циторедукции

Лечение больных РЯ III–IV стадий в разные временные периоды

Мы разделили больных в зависимости от времени выполнения циторедукции на два периода: 1995–2005 и 2006–2017 гг. Цель данного анализа включала изучение эволюции лечения больных РЯ III–IV стадий в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В первый период попали 76 больных, получавших лечение с 1995 по 2005 г. За второй пери-

од с 2006 по 2017 г. значительно увеличился поток пациентов, что позволило включить в анализ 238 больных. В табл. 2 продемонстрирована сравнительная характеристика основных показателей у больных РЯ III–IV стадий в зависимости от периода лечения. Стоит отметить, что за последнее время в два раза снизилось число больных с IV стадией заболевания на момент постановки диагноза. В первом периоде почти половина больных была представлена диссеминированной болезнью (44,7%),

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика больных РЯ IIIС–IV стадий в зависимости от периода лечения

Признак	Период 1995–2005 гг.	Период 2006–2017 гг.	p
Число больных	76	238	
Возраст, медиана (годы)	56 (27–78)	54 (23–78)	0,51
ЕКОГ-статус до начала ХТ	Оценен у 49	Оценен у 226	
0–1	37/49 (75,5%)	185/226 (81,8%)	0,22
2–3	12/49 (24,5%)	41/226 (18,2%)	
Стадия			
IIIС	42/76 (55,3%)	167/238 (70,2%)	0,02
IV	34/76 (44,7%)	71/238 (29,8%)	
Гистологический тип аденокарциномы			
серозная	61/76 (80,3%)	217/238 (91,2%)	0,1
другие	15/76 (19,7%)	21/238 (8,8%)	
Отдаленное метастазирование	16/76 (21,1%)	33/238 (13,8%)	0,15
Время выполнения циторедукции			
первичная	48/76 (63,1%)	176/238 (73,9%)	0,09
интервальная	28/76 (36,9%)	62/238 (26,1%)	
Оптимальность хирургического лечения			
оптимальная циторедукция	27/76 (35,5%)	93/238 (39,1%)	0,82
неоптимальная циторедукция	44/76 (57,9%)	133/238 (55,9%)	
не известно	5/76 (6,6%)	12/238 (5,0%)	
Размер остаточных очагов			
микроскопические	14/76 (18,4%)	51/238 (21,5%)	0,73
макроскопические	57/76 (75,0%)	175/238 (73,5%)	
не известно	5/76 (6,6%)	12/238 (5,0%)	
Первичная циторедукция			
оптимальная	9/48 (18,8%)	67/176 (38,1%)	0,03
неоптимальная	35/48 (72,9%)	103/176 (58,5%)	
не известно	4/48 (8,3%)	6/176 (3,4%)	
Интервальная циторедукция			
оптимальная	18/28 (64,3%)	23/62 (37,1%)	0,03
неоптимальная	9/28 (32,1%)	33/62 (53,2%)	
не известно	1/28 (3,6%)	6/62 (9,7%)	

в настоящее время только 29,8 % имеют отдаленные метастазы. За 20-летний период отмечается незначительная тенденция к большему числу первичных циторедукций: в период с 1995 по 2005 г. эта цифра составила 63,1 %, в настоящее время – 73,9 % ($p=0,09$). Число оптимальных циторедукций вне зависимости от сроков выполнения операции осталось на прежнем уровне и составляет всего 35,5 и 39,1 %. То же можно сказать о полных оптимальных хирургических вмешательствах: макроскопические признаки болезни после операции отсутствовали у 18,4 % больных за период с 1995–2005 гг. и у 21,5 % за период 2006–2017 гг. В то же время наблюдается любопытный диссонанс: частота первичных оптимальных циторедукций увеличилась на 20 % за последние 20 лет – с 18,8 до 38,1 % ($p=0,03$). Однако, согласно протоколам операций, доля оптимальных операций после предоперационной химиотерапии и интервальной циторедукции составляла 64,3 % за период 1995–2005 гг. и резко снизилась до 37,1 % за период 2006–2017 гг. Также обращает на себя внимание то, что проведение предоперационной химиотерапии в 2006–2017 гг. не увеличивало долю оптимальных циторедукций (38,1 % при первичной и 37,1 % при интервальной циторедукциях).

В первом десятилетии (1995–2005) не было получено различий в зависимости от сроков выполнения хирургического вмешательства. Медиана ВВП в группе первичных циторедукций составила 11,1 мес., в группе интер-

вальных операций – 10,0 мес. ($p=0,94$; HR 0,91; 95 % CI 0,56–1,48). Эта же тенденция отразилась и на ПЖ больных: различия составили 6,5 мес., однако статистическая значимость не была получена ($p=0,84$; HR 1,05; 95 % CI 0,64–1,59). Ситуация поменялась кардинальным образом за последнюю декаду. Выполнение первичной циторедукции позволило достоверно увеличить медиану ВВП на 4,1 мес.: с 11,5 мес. при интервальной циторедукции до 15,6 мес. при первичной циторедукции ($p=0,002$; HR 0,61; 95 % CI 0,39–0,81) (рис. 2). Эта же тенденция прослеживается при анализе ПЖ: больные после первичной циторедукции живут значимо дольше (57,6 мес.) по сравнению с пациентами после интервальной циторедукции (38 мес.) ($p=0,04$; HR 0,64; 95 % CI 0,41–0,99) (рис. 3).

Таким образом, с увеличением агрессивности хирургического лечения в последние годы, а также улучшением качества стадирования больных и использованием стандартной терапии первой линии на основе препаратов платины и таксанов наблюдается значимый прирост в медиане ВВП и ПЖ у больных РЯ IIIС–IV стадий после первичной циторедукции. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 39 % и смерти на 36 % за период 2006–2017 гг. В то же время за последние 20 лет не было отмечено улучшения результатов лечения у пациентов после интервальной циторедукции.

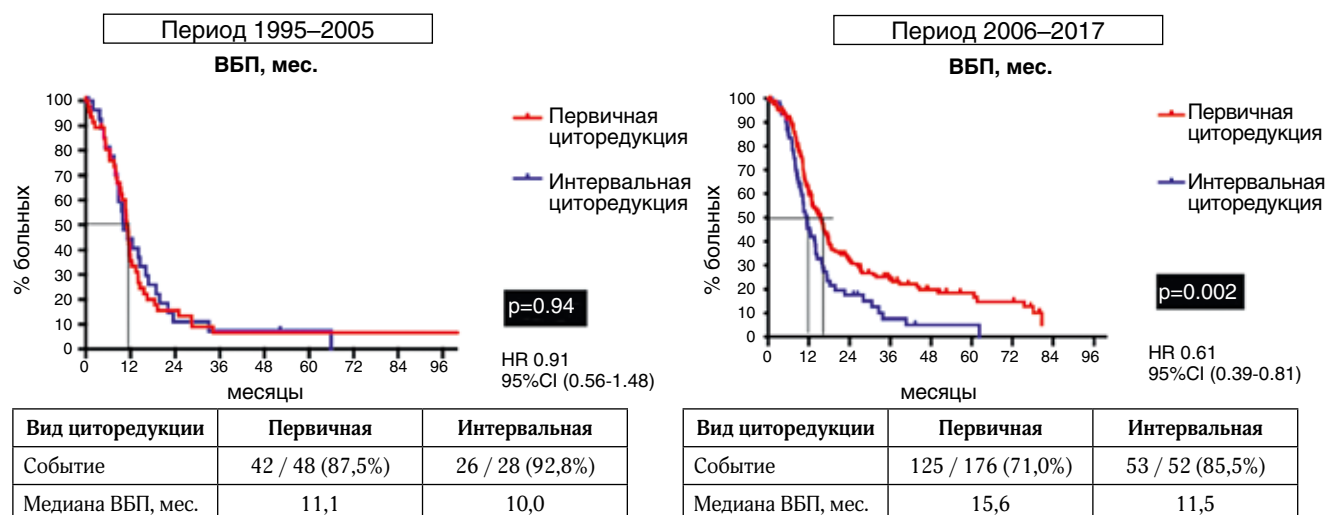


Рисунок 2. ВБП у больных раком яичников IIIС–IV стадий в разные временные периоды

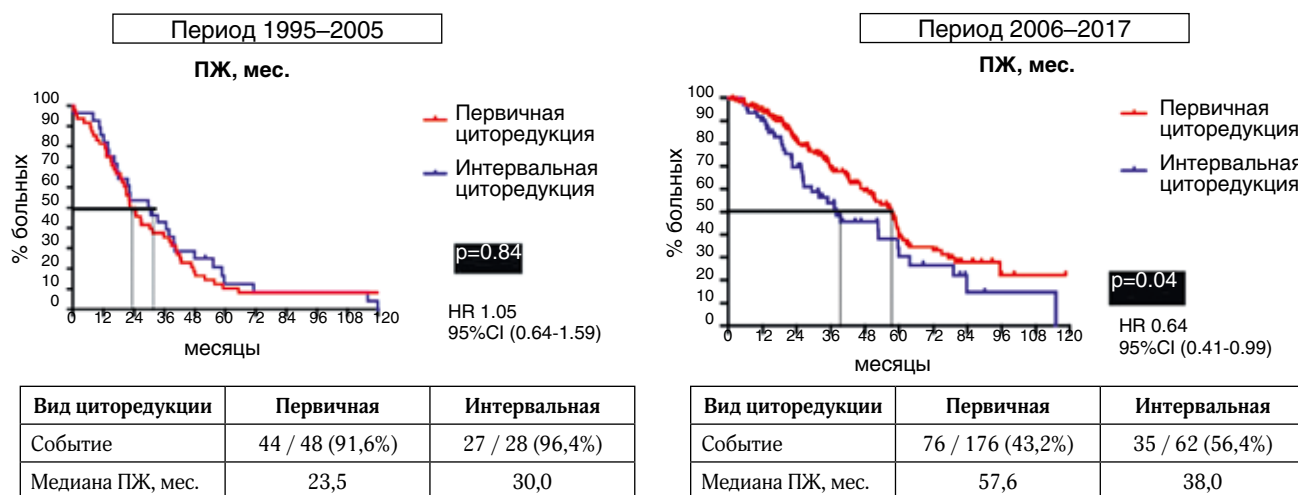


Рисунок 3. ПЖ у больных раком яичников IIIС–IV стадий в разные временные периоды

Оптимальность хирургического лечения у больных РЯ IIIС–IV стадий за период 2006–2017 гг.

В анализ оптимальности хирургического лечения были включены 226 больных РЯ IIIС–IV стадий, получивших лечение за период с 2006 по 2017 г. В группу первичной циторедукции вошло 170 больных, в группу интервальной циторедукции – 56. В большинстве своем пациенты не отличались по представленным клинико-морфологическим признакам. В группе интервальной циторедукции встречались в два раза чаще больные с IV стадией заболевания (46,4% случаев) по сравнению с группой первичной циторедукции (22,9%). Отдаленное метастазирование в виде поражения печени, легких и нерегионарных лимфатических узлов наблюдалось чаще у больных, которым выполнялась первичная циторедуктивная операция, чем у начавших лечение с предоперацион-

ной химиотерапии: 18 и 12 пациентов соответственно ($p=0,06$). Плеврит наблюдался у 44,6% больных в группе предоперационной терапии, в группе первичной циторедукции – в 15,9% случаев ($p=0,001$). Хирургическое лечение в оптимальном объеме не отличалось в обеих группах: в группе первичной циторедукции составило 39,4% и в группе интервальной – 41,1%. После предоперационной химиотерапии доля полных циторедукций (23,2%) не увеличивалась по сравнению с больными, прооперированными на первом этапе (22,3%) (табл. 3).

Больные, которым была выполнена первичная циторедукция в оптимальном объеме (т.е. с остаточной опухолью до 1 см), прогрессировали после первой линии достоверно позже. Медиана ВБП в группе оптимальной циторедукции составила 18,6 мес., в группе неоптимальной – 12 мес. ($p=0,01$; HR 0,63: 95% CI 0,44–0,90). В группе интервальной циторедукции отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП только у больных с оптимальным

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных РЯ III–IV стадий в зависимости от оптимальности хирургического лечения за период 2006–2017 гг.

Признак	Первичная циторедукция	Интервальная циторедукция	p
Число больных	170	56	
Возраст, медиана (годы)	53 (23–78)	57 (39–74)	0,18
ECOG-статус до начала ХТ			
0–1	146/170 (85,9%)	44/56 (78,6%)	0,27
2–3	24/170 (14,1%)	12/56 (21,4%)	
Стадия			0,0014
III	131/170 (77,1%)	30/56 (53,6%)	
IV	39/170 (22,9%)	26/56 (46,4%)	
Гистологический тип аденокарциномы			1,0
серозная	157/170 (92,3%)	52/56 (92,8%)	
другие	13/170 (7,7%)	4/56 (7,2%)	
Отдаленное метастазирование	18/170 (10,6%)	12/56 (21,4%)	0,06
Плеврит			0,0001
есть	27/170 (15,9%)	25/56 (44,6%)	
нет/не известно	143/170 (84,1%)	31/56 (55,4%)	
Оптимальность хирургического лечения			0,95
оптимальная циторедукция	67/170 (39,4%)	23/56 (41,1%)	
неоптимальная циторедукция	103/170 (60,6%)	33/56 (58,9%)	
Размер остаточных очагов			0,89
микроскопические	38/170 (22,3%)	13/56 (23,2%)	
макроскопические	132/170 (77,7%)	43/56 (76,8%)	

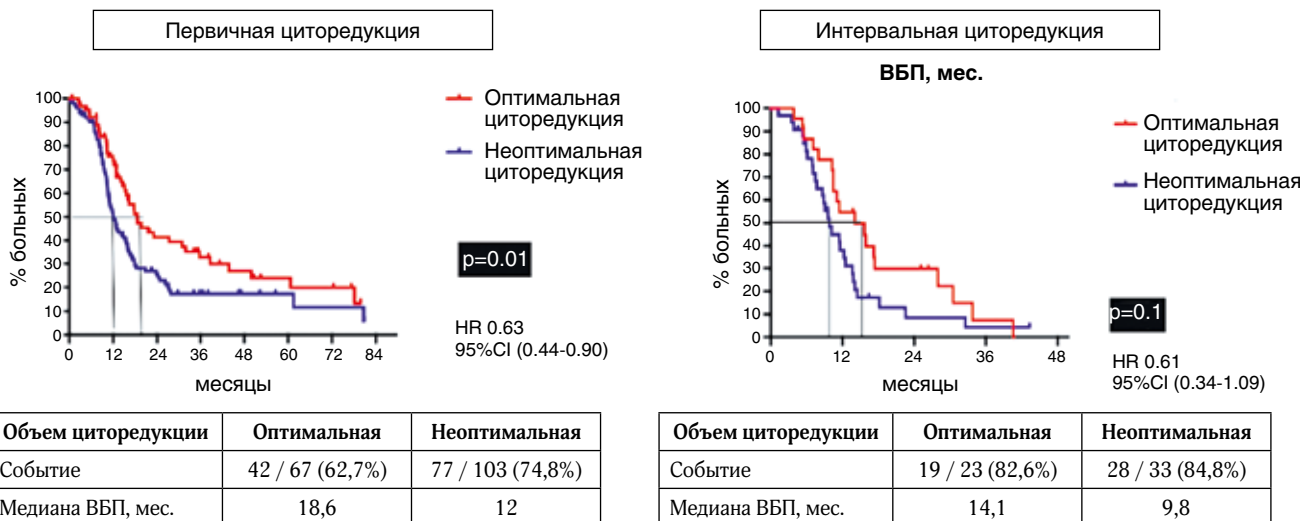


Рисунок 4. ВБП у больных РЯ III–IV стадий в зависимости от оптимальности циторедукции

Таблица 4. Данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина по изучению первичных и интервальных циторедукций за последние 20 лет

Исследование	Циторедукция	Оптимальная циторедукция	Полная циторедукция (0 мм)	ВБП, медиана, мес.	ПЖ, медиана, мес.
РОНЦ 1995–2005 гг. (n=71)	ПЦ (n=44)	9 (20,4%)	3 (6,8%)	11,1	23,5
	ИЦ (n=27)	18 (66,7%)	11 (40,7%)	10,0	30,0
РОНЦ 2006–2017 гг. (n=226)	ПЦ (n=170)	67 (39,4%)	38 (22,3%)	15,6	57,6
	ИЦ (n=56)	23 (41,1%)	13 (22,2%)	11,5	38,0

ПЦ – первичная циторедукция, ИЦ – интервальная циторедукция, ВБП – время без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни

объемом вмешательства: медиана ВБП для оптимальной циторедукции составила 14,1 мес. по сравнению с всего 9,8 мес. среди пациентов с неоптимальной циторедукцией ($p=0,1$; $OR=0,61$; 95% ДИ 0,34–1,09) (рис. 4).

Обсуждение

Целью нашей работы был анализ тенденций в хирургическом лечении диссеминированного РЯ за последние

Таблица 5. Результаты лечения больных с распространенным РЯ IIIС–IV стадий при проведении первичной циторедукции

Автор	Стадия IV	Медиана ПЖ, мес.	Медиана ВБП, мес.	Полная циторедукция
РОНЦ, 2006–2017 (n=170)	39 (22,9 %)	57,6	15,6	38 (22,3 %)
Chi et al., 2012 (n=285) [7]	36 (17,0 %)	50	17	69 (24 %)
Tanner et al., 2012 (n=576) [8]	85 (14,8 %)	42,2	15,5	207 (35,9 %)
du Bois et al., 2009 (n=3126) [9]	530 (17,0 %)	44,1	18,2	1046 (33,5 %)
Oza et al., 2015 (n=764) [10]	97 (13,0 %)	58,6	17,5	373 (49 %)

ВБП – время без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни

20 лет. На примере РОНЦ им. Н.Н. Блохина мы видим, что за этот период не произошло существенных изменений в хирургических подходах. Значимо не увеличилось количество оптимальных и полных оптимальных циторедукций. Однако выполнение хирургического лечения на первом этапе улучшало результаты лечения.

В табл. 4 суммированы полученные нами результаты по изучению первичной и интервальной циторедукций. Во всех международных работах число первичных оптимальных циторедукций оказалось низким (36,9–43,1 %), что соответствует данным РОНЦ. Увеличение оптимальных циторедукций после предоперационной химиотерапии до 67,7–81,0 % во всех трех исследованиях не привело к улучшению отдаленных результатов лечения, о чем стоит задуматься. При этом медиана ПЖ в европейских работах крайне низкая и составляет 22,6–30 мес. [1, 2]. Лечение больных в РОНЦ в 1995–2005 гг. не противоречит данным международных исследований. При низком числе первичных циторедукций (20,4 %) и сопоставимых цифрах оптимальных интервальных циторедукций (66,7 %) медианы ВБП и ПЖ не уступают таковым в международных исследованиях и составляют 10,0 и 11,0 мес., 23,5 и 30,0 мес. соответственно. Это еще раз демонстрирует, что рандомизированные исследования не отвечают современной тенденции к агрессивной хирургической тактике при лечении больных распространенным РЯ, поскольку техника хирургического вмешательства в этих работах соответствует результатам лечения больных в конце прошлого века.

Анализ наших данных за последнее десятилетие показал, что выполнение интервальной циторедукции после предоперационной химиотерапии не позволяет значимо увеличить число оптимальных хирургических вмешательств (всего 41,1 %). При этом медиана ВБП у больных в группе интервальной циторедукции за период 2006–2017 гг. соответствует таковой в 1995–2005 гг., а также данным исследований CHORUS и EORTC, составив 11,5 мес. То есть ни лекарственное лечение таксанами и препаратами платины по «золотому стандарту», ни попытка агрессивной хирургии у некоторых хирургических бригад не позволяют увеличить медиану ВБП в группе интервальной циторедукции за последние 20 лет. Отмеченное статистически незначимое увеличение ПЖ в этой

группе с 30 до 38 мес., скорее всего, объясняется более эффективной лекарственной терапией рецидивов.

Тенденция к улучшению результатов лечения за последние 20 лет наметилась только у больных в группе первичной циторедукции, а именно в группе полного циторедуктивного вмешательства. В связи с совершенствованием хирургической техники у отдельных бригад, лучшей анестезиологической и реанимационной поддержкой сегодня у большинства больных (73,9 %) на первом этапе выполняется оперативное лечение. Достижение оптимальной циторедукции позволяет проводить данным пациентам агрессивное системное лечение, например внутривенную химиотерапию, а также планировать хирургическое лечение при возникновении рецидивов. Такой подход позволил увеличить долю полных первичных циторедукций за последние 10 лет до 22,3 %, медиану ВБП до 15,6 мес. и медиану ПЖ до 57,6 мес., приблизив наши показатели к результатам мировых лидеров в этом направлении (табл. 5).

Нам, как и многим хирургам, будущее лечения распространенного РЯ видится в агрессивном хирургическом подходе именно на первом этапе. Увеличение числа оптимальных циторедукций за счет использования предоперационной химиотерапии – тупиковый путь, который не дает преимуществ в отдаленных результатах лечения больных, что и было продемонстрировано в вышеупомянутых исследованиях и подтверждено нашими данными. Развитие хирургических навыков, обучение хирургических бригад и работа мультидисциплинарных групп может позволить увеличить число оптимальных циторедукций на первом этапе, что, в свою очередь, приведет к использованию новых современных методов лекарственного лечения и тем самым позволит улучшить выживаемость больных.

Заключение

Выбор тактики лечения на первом этапе необходимо основывать на комплексном анализе всех особенностей конкретного пациента, проведенном мультидисциплинарной командой. Приоритетным должно быть выполнение

первичной циторедукции в полном или как минимум оптимальном объеме. Предоперационная терапия для больных РЯ должна рассматриваться как терапия отчаяния

и назначаться в случае невозможности агрессивного хирургического вмешательства, а не как равноценная замена существующему стандарту.

Информация об авторах:

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

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

Константин Ю. Морхов, к. м. н., с. н. с. отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: k_morkhov@mail.ru

Валентина М. Нечушкина, д. м. н., в. н. с. отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: drnechushkina@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии, НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94

For citation: Tjulandin A. S., Rumyantsev A. A., Morkhov K. Y., Nechushkina V. M., Tjulandin S. A. Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage IIIC–IV. *Malignant Tumours* 2018; 3:86–94 (In Russ.)

Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage IIIC–IV

A. S. Tjulandina¹, A. A. Rumyantsev¹, K. Y. Morkhov¹, V. M. Nechushkina^{1,2}, S. A. Tjulandin¹

¹ N. N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

For correspondence: atjulandina@mail.ru

Abstract: The choice of treatment strategy in patients with stage IIIC–IV ovarian cancer (OC) remains the subject of numerous discussions. The reason for this is the unsatisfactory results of randomized trials and the low frequency of primary complete debulking surgery in these studies. We conducted a retrospective analysis to evaluate the survival outcomes in patients with OC stage IIIC–IV (n=314) who underwent treatment between 1995 and 2017. The median progression free survival for primary surgery was 15.6 months, after interval debulking – 11.5 months (p=0.002, HR 0.61; 95 % CI 0.39–0.81). The primary cytoreduction significantly increased the median of overall survival by 19.6 months: from 38.0 months after interval debulking up to 57.6 months after primary cytoreduction (p=0.04, HR 0.64; 95 % CI 0.41–0.99). An increase in the number of optimal interval debulking does not lead to an improvement in the long-term results of treatment in the group of patients after neoadjuvant chemotherapy. Our analysis over the past 20 years has shown that improvement in treatment outcomes is only observed in the primary cytoreduction group due to an increase in the number of complete optimal cytoreductive surgery.

Keywords: ovarian cancer, complete debulking, optimal cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, interval debulking

Information about the authors:

Alexandra S. Tjulandina, MD, PhD Med, Senior Clinical Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

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

Konstantin Yu. Morkhov, MD, PhD Med, Senior Clinical Researcher, Department of Combined and Radiation Therapy for Gynecological Cancer, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: k_morkhov@mail.ru

Valentina M. Nechushkina, MD, DSc Med, Leading Clinical Researcher, Department of Combined and Radiation Therapy for Gynecological Cancer, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: drnechushkina@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Покатаев И. А., Тюляндин С. А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. №3 С. 13–22. [Rumyantsev A. A., Tjulandina A. S., Pokataev I. A., Tjulandin S. A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours*. Vol. 7. No. 3. P. 13–22 (In Russ.)].
2. Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Покатаев И. А., Купчан Д. З., Тюляндин С. А. Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции. Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. №4. С. 53–62. [Rumyantsev A. A., Tjulandina A. S., Pokataev I. A., Kupchan D. Z., Tjulandin S. A. Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours*. Vol. 7. No. 4. P. 53–62 (In Russ.)].
3. Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Покатаев И. А., Тюляндин С. А. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников. Злокачественные опухоли. 2018. Т. 8. №1. С. 31–37. [Rumyantsev A. A., Tjulandina A. S., Pokataev I. A., Tjulandin S. A. Surgical quality issues in ovarian cancer. *Malignant Tumours*. Vol. 8. No. 1. P. 31–37 (In Russ.)].
4. Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 943–953.
5. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 249–257.
6. Takashi O., Toyomi S., Toshiaki S., Toru N., Kazuhiro T., Kenichi M. et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. (Suppl.; abstr. 5500).
7. Chi D. S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M. M. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 124 (1). P. 10–14.
8. Tanner E. J., Long K. C., Feffer J. B., Leitao M. M. Jr, Abu-Rustum N. R., Barakat R. R. et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (1). P. 28–33.
9. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials. *Cancer*. 2009. Vol. 115 (6). P. 1234–1244.
10. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J. A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (8). P. 928–936.