



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 8 #4 • 2018

- **СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ
РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ**
- **МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА
ИЗМЕНЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЕРВИЧНО-
МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ,
ВКЛЮЧАЮЩИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛИМФОМУ**

Злокачественные Опухоли

Том 8 № 4/2018
Vol. 8 № 4/2018

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

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

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

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

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

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

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

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

Г.А. Раскин, к.м.н., СПбГУЗ 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

**ОНКО
ПРОГРЕСС**

Malignant Tumours

Tom
Vol. **8** № **4**/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. Snegovoj, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center,
Moscow, Russia

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

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

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

SECTION CONTRIBUTORS

Supportive therapy in oncology

A.V. Snegovoj, MD, PhD, DSc

I.B. Kononenko, MD, PhD

V.B. Larionova, MD, PhD, DSc

Innovative minimally invasive coloproctology

A.O. Atroshchenko, MD, PhD

M.A. Danilov, MD, PhD

S.V. Pozdnjakov

Clinical mammology

V.G. Ivanov, MD, PhD

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

O.O. Manuilova, MD, PhD

How to write a scientific article

N.V. Zhukov, MD, PhD

A.A. Khisamov

СОДЕРЖАНИЕ

-
- 5 НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Б. С. Каспаров, Т. Ю. Семиглазова, Д. В. Ковлен, Г. Н. Пономаренко, В. А. Ключе, А. А. Крутов, М. А. Зернова, К. О. Кондратьева, Б. М. Адхамов, В. В. Семиглазов, А. М. Беляев
-
- 13 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЯЗЫКА И СЛИЗИСТОЙ ДНА ПОЛОСТИ РТА
Л. Ю. Владимирова, А. А. Лянова, Е. М. Франциянц, Д. С. Кутилин, М. А. Енгибарян
-
- 26 ВЗГЛЯД ОНКОУРОЛОГА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CARMENA. ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ
М. И. Волкова
-
- 30 ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА
М. С. Шогенов, М. М. Давыдов, А. К. Аллахвердиев, А. А. Филатов, А. К. Чекини, П. И. Ахмедов, М. В. Серебрянская, И. А. Дадыев, В. А. Григоренко, П. Б. Назлиев, О. А. Малихова, А. А. Трякин
-
- 37 МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ, ВКЛЮЧАЮЩИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛИМФОМУ
Е. В. Ковалева, Т. Ю. Данзанова, Г. Т. Синюкова, П. И. Лепздату, Е. А. Гудилина, И. В. Колядина, П. А. Зейналова, А. А. Семенова
-
- 45 Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции
А. Семетей кызы, Э. К. Макимбетов, Ж. Т. Исакова, И. О. Кудайбергенова, З. П. Камарли
-
- 50 Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки
А. А. Трякин, Г. Г. Хакимова, Т. Н. Заботина, А. А. Борунова, О. А. Малихова
-

CONTENTS

-
- 5 SCIENTOMETRIC ANALYSIS OF EVIDENCE-BASED STUDIES OF PHYSICAL FACTORS IN THE REHABILITATION OF BREAST CANCER PATIENTS
B.S. Kasparov, T.Yu. Semiglazova, D.V. Kovlen, G.N. Ponomarenko, V.A. Klyuge, A.A. Krutov, M.A. Zernova, K.O. Kondratieva, B.M. Adkhamov, V.V. Semiglazov, A.M. Belyaev
-
- 13 MOLECULAR MECHANISMS OF RESISTANCE TO MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE AND MUCOSA OF THE ORAL CAVITY
L. Yu. Vladimirova, A. A. Lyanova, E. M. Frantsiyants, D. S. Kutilin, M. A. Engibaryan
-
- 26 ONCOUROLOGIST'S OPINION ON THE RESULTS OF THE CARMENA STUDY. LETTER TO THE EDITORS
M. I. Volkova
-
- 30 IMPACT OF THE PRE-OPERATIVE CHEMORADIATION THERAPY ON COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER
M.S. Shogenov, M.M. Davydov, A.K. Allahverdiyev, A.A. Filatov, A.K. Chekini, P.I. Akhmedov, M.V. Serebryanskaya, I.A. Dadyev, V.A. Grigorenko, P.B. Nazliyev, O.A. Malikhova, A.A. Tryakin
-
- 37 MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND DIAGNOSIS OF METASTATIC AND LYMPHOPROLIFERATIVE CHANGES IN LYMPH NODES IN PRIMARY-MULTIPLE MALIGNANT TUMORS, INCLUDING BREAST CANCER AND LYMPHOMA
E. V. Kovaleva, T. Yu. Danzanova, G. T. Sinyukova, P. I. Lepedatu, E. A. Gudilina, I. V. Kolyadina, P. A. Zeynalova, A. A. Semenova
-
- 45 ASSOCIATION OF XRCC1, HMMR GENES WITH BREAST CANCER IN THE KYRGYZ ETHNIC GROUP
A. Semetei kyzy, E. K. Makimbetov, J. T. Isakova, I. O. Kudaibergenova, Z. P. Kamarli
-
- 50 MODERN VIEWS ON IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS OF COLON CANCER
A.A. Tryakin, G.G. Khakimova, T.N. Zabolina, A.A. Borunova, O.A. Malikhova
-

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12

Цитирование: Каспаров Б. С., Семиглазова Т. Ю., Ковлен Д. В., Пономаренко Г. Н., Ключе В. А. и др. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):5-12

Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы

Б. С. Каспаров¹, Т. Ю. Семиглазова^{1,2}, Д. В. Ковлен⁴, Г. Н. Пономаренко⁵, В. А. Ключе¹, А. А. Крутов¹, М. А. Зернова¹, К. О. Кондратьева¹,
Б. М. Адхамов⁴, В. В. Семиглазов^{1,3}, А. М. Беляев^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Последнее десятилетие ознаменовалось ростом количества исследований, посвященных рассматриваемой тематике. Использование тех или иных физических факторов должно быть обосновано результатами качественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые служат базой для разработки клинических рекомендаций.

В статье представлены данные наукометрического анализа исследований 1980–2018 гг., посвященных использованию лечебных физических факторов и физических упражнений в реабилитации больных раком молочной железы. Наиболее изученными из факторов, имеющих доказанный эффект, являются физические упражнения, гидрокинезотерапия и компрессионная терапия. Важно, что процесс обобщения и анализа данных исследований должен носить регулярный характер.

Ключевые слова: физическая терапия, реабилитация, рак молочной железы, наукометрический анализ

Постоянное повышение качества медицинской помощи и эффективности лечебных мероприятий, активное внедрение новых медицинских технологий создают предпосылки для скорейшего излечения и оптимизации процесса реабилитации больных раком молочной железы (РМЖ). В настоящее время в отечественной практике отмечается дефицит исследований, посвященных реабилитации онкологических пациентов, основанных на многоцентровых рандомизированных исследованиях. Быстрый рост числа новых технологий привел к тому, что медицинские специалисты часто не в состоянии охватить весь объем информационных потоков, касающихся реабилитации больных РМЖ. В то же время в международных специализированных базах данных, содержащих более 40 тыс. рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных исключительно применению технологий физической и реабилитационной медицины (ФРМ) у пациентов различного клинического профиля, онкологическая патология входит в число наиболее исследованных областей (около 2000 РКИ), наряду с патологией сердечно-сосудистой, нервной систем и травмами.

Наиболее эффективным инструментом практического внедрения технологии ФРМ, обладающим доказанной

эффективностью у пациентов онкологического профиля, является наукометрический анализ РКИ с последующей разработкой специальных инструментов поддержки принятия решений врачами-специалистами, – клинических практических рекомендаций (КР), обновляемых на периодической основе [1, 2, 18].

КР являются ключевым инструментом практического внедрения принципов доказательной медицины:

- обеспечивают практических специалистов актуальной информацией, основанной на доказательной базе;
- служат инструментами поддержки принятия клинических решений и оценки качества медицинской помощи.

Стратегия быстрого внедрения реабилитационных мероприятий с доказанной эффективностью, в том числе и в онкологическую практику, диктует необходимость знания мультидисциплинарной командой специалистов современных доказательных исследований и методов [3]. Наукометрический подход позволяет исследовать развитие науки через оценку и статистическую обработку большого объема научной информации.

Все вышеизложенное и определило актуальность настоящего исследования, которое заключается:

- в проведении анализа базы доказательных исследований, содержащих обоснованные данные об использо-

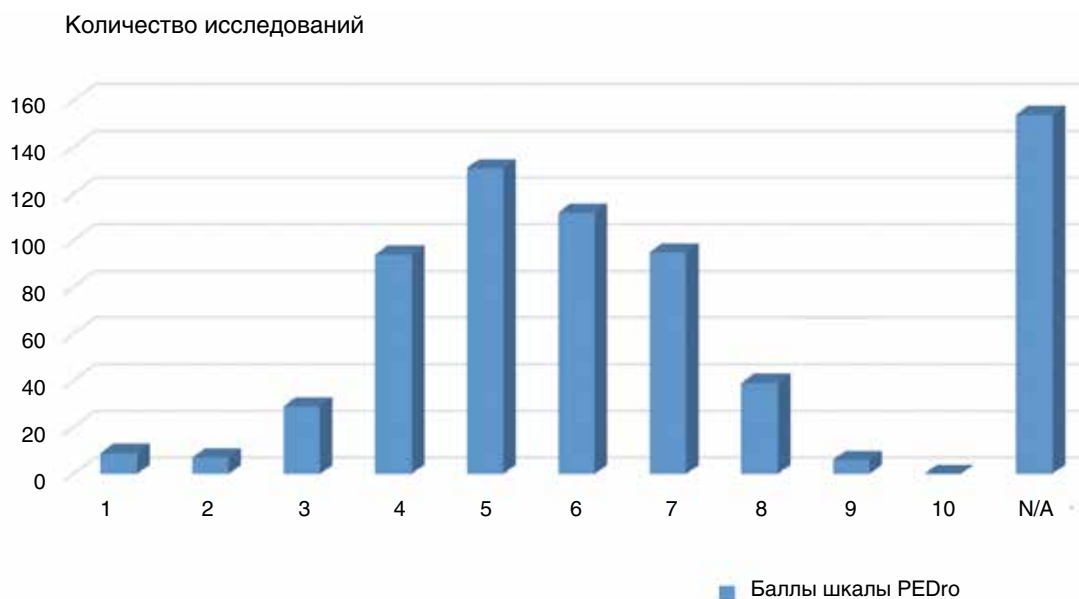


Рисунок 1. Распределение доказательных исследований в области применения ЛФФ у больных РМЖ по баллам шкалы PEDro

вании физических методов в реабилитации больных РМЖ;

- разработке базы для рекомендаций по применению лечебных физических факторов, основанной на полученных в ходе анализа доказательствах.

Методы исследования

Анализ доказательств включал поиск оригинальных исследований по ключевым словам в электронных базах данных (PEDro, PubMed, E-library), базах данных систематических обзоров (Кохрановская библиотека) с последующим полнотекстовым анализом за период с 1980 по 2018 г. В качестве ключевых слов были приняты следующие актуальные термины на русском и английских языках:

- рак молочной железы, breast cancer;
- реабилитация, rehabilitation;
- физиотерапия, physical therapy.

В итоговый анализ включали преимущественно данные зарубежных систематических обзоров, метаанализы РКИ, а также данные отдельных РКИ на русском или английском языках (либо имеющие абстракт на английском языке).

РКИ оценивались по шкале PEDro минимум на 5 из 10 баллов, включающей 10 параметров уровня доказательств и качества выполнения РКИ, таких как рандомизация, сравнительный характер исследования, оценка по конечным точкам, ослепление и др. В категорию оценки РКИ «не применимо» (на английском языке – N/A) были включены руководства (guidelines), систематические обзоры и результаты метаанализов РКИ, которые не подлежали балльной оценке.

Результаты и обсуждение

В электронных базах данных (PEDro, PubMed, E-library) на 2018 г. число публикаций по применению лечебных физических факторов (ЛФФ) у больных РМЖ, в которых представлены оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, составило 748 источников. Проанализированные КИ включали сведения о 261643 больных РМЖ.

Большинство работ (471–63%) имели от 4 до 8 баллов по шкале PEDro (рис. 1). Количество исследований с 9 баллами было незначительным – 7 (0,01%). В категорию «не применимо» (N/A) были включены 154 (20,6%) КИ. Полностью отсутствовали исследования, оцененные на 10 баллов. Это объясняется тем, что зачастую в исследованиях с использованием физических факторов в реабилитации невозможно выполнить плацебо-контроль и ослепление. Таким образом, анализ распределения доказательных исследований по баллам шкалы PEDro показал, что доброкачественными исследованиями в медицинской реабилитации могут быть признаны РКИ, имеющие не менее 5 баллов по шкале PEDro (рис. 1).

Большинство доказательных исследований (91,6%) выполнено после 2005 г. Ступенчатый рост количества исследований по применению ЛФФ в реабилитации больных РМЖ характеризует активацию интереса к данной проблематике и потенциал наукоемкости этого направления (рис. 2).

Изучение структуры распределения ЛФФ, используемых при реабилитации больных РМЖ, в группе доброкачественных РКИ (не менее 5 баллов по шкале PEDro) показало широту использования данных факторов. Подавляющее число исследований посвящено изучению эф-

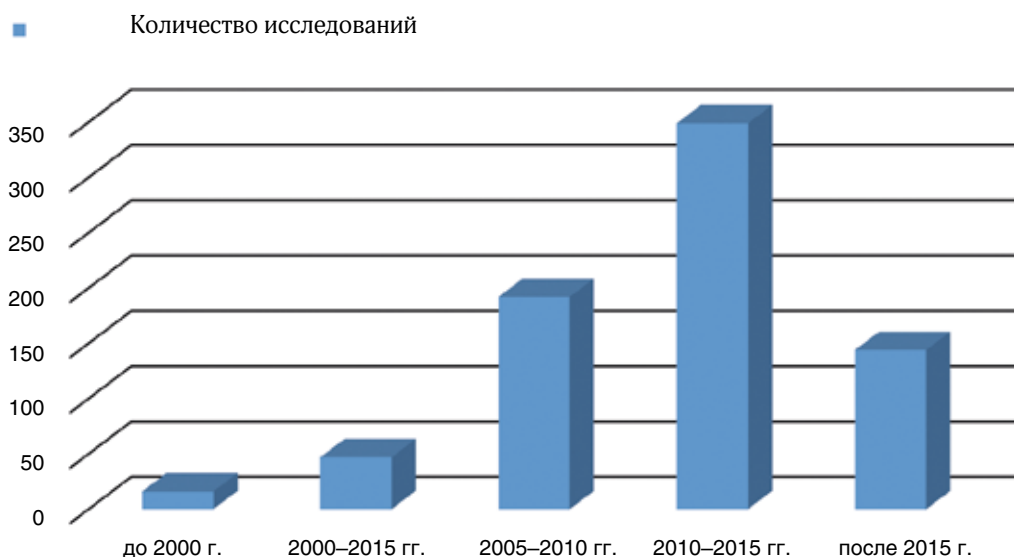


Рисунок 2. Распределение исследований в области применения ЛФФ у больных РМЖ по годам публикации

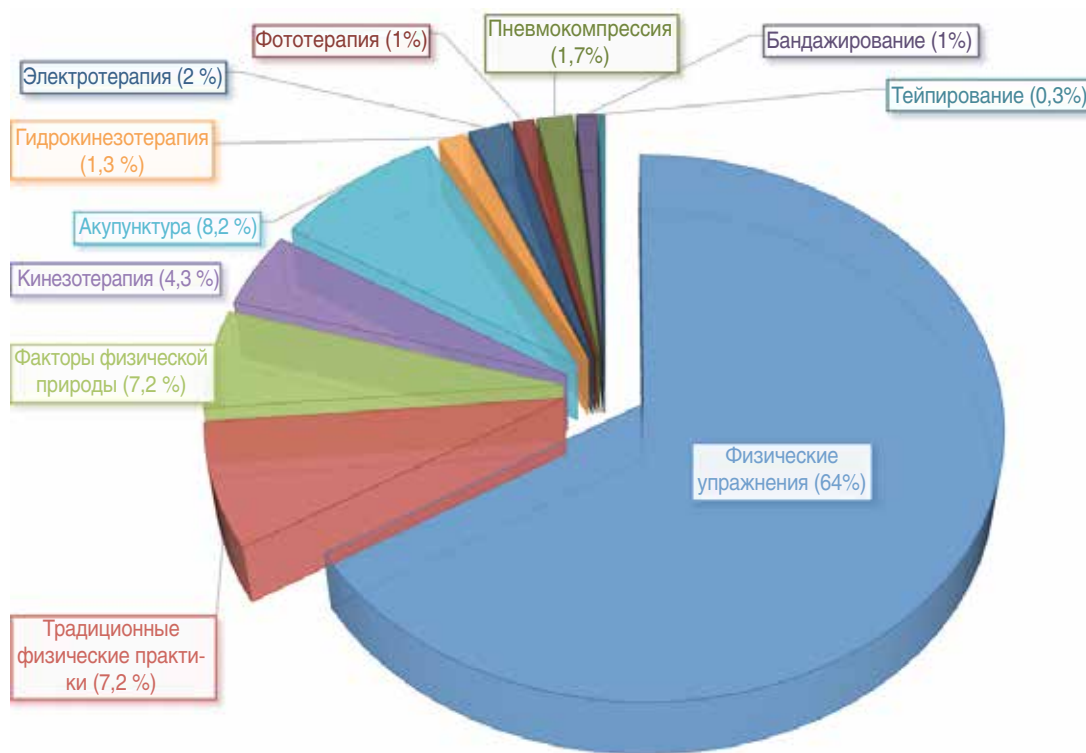


Рисунок 3. Структура распределения ЛФФ, используемых при реабилитации больных РМЖ, изученных в доброкачественных РКИ (не менее 5 баллов по шкале PEDro), %

фективности применения физических упражнений (64%), акупунктуры (8,2%), традиционных физических практик (Йога, Тай Чи, Пилатес) (7,2%) и факторов физической природы (общий массаж, лимфодренажный массаж, миофасциальный релизинг) (5,7%). Часть исследований была посвящена различным видам кинезотерапии (4,3%), таким как скандинавская ходьба, лечебная гимнастика, гидрокинезотерапии (1,3%). Отдельно стоит отметить такие попу-

лярные методы, как пневмокомпрессия и бандажирование. Доля качественных РКИ по изучению данных факторов составила 1,7 и 1% соответственно. Набирающий популярность метод кинезиотейпирования у данного контингента пациентов был изучен в 0,3% качественных РКИ (рис. 3).

Анализ публикаций показал, что большинство исследований посвящены применению различных видов физических упражнений у больных РМЖ. Повышение физической

Таблица 1. Доказательные исследования по применению ЛФФ в реабилитации больных РМЖ

Автор	Тип исследования	Число больных	Длительность наблюдения / режим воздействия	Лечебный физический фактор	Группа наблюдения / сравнения	Показатели, характеризующие эффект терапии
Morris D. et al. [6]	CO 8 РКИ	313	От 1 дня до 6 мес.	Кинезиотейпирование	Кинезиотейпирование / физическое тейпирование, УЗ и эластичное бинтование, физические упражнения	Достоверных различий по сравнению с группами сравнения обнаружено не было
Moura e Lima M.T.B.R. et al. [8]	CO 4 РКИ	149	3–4 раза в нед. по 3–4 нед. с интервалом между двумя блоками 8 нед.	Низкочастотная лазеротерапия	Низкочастотная лазеротерапия / контроль	Уменьшение объема верхней конечности с лимфедемой в среднем на 28 % с 448 до 320 мл с максимальным эффектом на 4-й нед., уменьшение внутритканевого давления от 33,2 до 15,3 % в нескольких точках измерения. Улучшение функции верхней конечности согласно шкале DASH на 37 %
Groef A.D. [10]	CO 18 РКИ	2389	3 раза в неделю по 45 мин. от 4 до 8 нед.	Физические упражнения	Физические упражнения / контроль	Физические упражнения достоверно увеличивают объем движений в плечевых суставах в диапазоне от 15 до 24°, максимальный результат отмечался при комбинации с растяжками и иммобилизацией в послеоперационном периоде. Также уменьшают болевой синдром в послеоперационном периоде
Dos Santos S. et al. [9]	CO 12 РКИ	612	2–3 раза в нед. первые 2 нед., затем 1 раз в нед. до 6 мес.	Акупунктура, акупрессура, электроакупунктура	Акупунктура / контроль, акупунктура / акупрессура / контроль, электроакупунктура / контроль	Электроакупунктура достоверно снижает частоту приступов рвоты, связанной с проведением химиотерапевтического лечения, и частоту «приливов» после проведенного лечения. Акупрессура достоверно снижает выраженность общей слабости и одышки, но в сравнении с акупунктурой результат менее выраженный. Акупунктура достоверно снижает все вышеперечисленные проявления, также увеличивает объем движений в суставах верхних конечностей за счет уменьшения выраженности лимфедемы
Sarati C.J. et al. [11]	РКИ	71	3 раза в нед. 21 день с перерывом между циклами 8 нед. № 2	Низкочастотная лазеротерапия	Лазеротерапия / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности через 1 и 3 мес. после двух циклов на 31 % (p=0,01)
Leal N.F.B.S. et al. [7]	CO 3 РКИ	38		Высокочастотная электростимуляция	Высокочастотная электростимуляция / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности.
Leal N.F.B.S. et al. [7]	CO 15 РКИ	1768		Лимфодренажный массаж, компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия, пневмомассаж	Лимфодренажный массаж, компрессионное бинтование, физические упражнения / контроль	2 РКИ не продемонстрировали достоверного различия в объеме и функции верхних конечностей. В остальных исследованиях отмечается уменьшение объема конечности, болевой синдром, увеличение объема движений в суставах верхних конечностей, эффект усиливался при использовании пневмомассажной компрессии
Buffart L.M. et al. [14]	CO 13 РКИ	783	По 60–120 мин. 1–2 раза в нед., 6–12 нед.	Йога	Йога / контроль	Йога достоверно уменьшает проявления тревожности, общую слабость, депрессию. Улучшает качество жизни
Huang T.W. et al. [15]	CO 10 РКИ	566	30–45 мин. в день, 4–5 дней в нед., 2–4 нед.	Лимфодренажный массаж	Лимфодренажный массаж / контроль	Данных за достоверное уменьшение объема конечности при постмастэктомической лимфедеме не получено
Kim J. et al. [13]	CO 1 РКИ и 3 НерКИ	291	От 20 до 60 мин., 1–5 дней в нед. до 8 нед.	Рефлексотерапия	Рефлексотерапия / контроль	Достоверных данных за уменьшение болевого синдрома, слабости, нарушение настроения не получено
Omar M.T.A. et al. [12]	CO 8 РКИ	230	3–14 нед.	Низкочастотная лазеротерапия	Лазеротерапия / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности при дозе излучения 1–2 Дж/см ² фиброзной ткани
Santarero-Villanueva I. et al. [5]	РКИ	66	3 раза в нед. 8 нед. по 60 мин.	Гидрокинезотерапия	Акваэробика / контроль	Достоверное увеличение пальмарного болевого порога в области шеи, также болевых точек в указанных зонах
Belmonte R. et al. [16]	РКИ	36	5 дней в нед. 10 сеансов с интервалами между курсами 1 мес.	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия / контроль	Достоверных различий в уменьшении объема измененной лимфедемой конечности не получено. Однако достоверно уменьшается болевой синдром, тяжесть в верхней конечности и нарушения подвижности в суставе, что улучшает качество жизни
Balzarini A. et al. [4]	РКИ	150	2 курса с 4-месячными интервалами	Ультразвуковая терапия	Ультразвуковая терапия / пневмомассаж	Достоверных различий в уменьшении объема лимфедемы верхней конечности не получено

Примечание: CO – систематический обзор, УЗ – ультразвук, DASH – Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure

Таблица 2. Рекомендованный доказательный профиль применения технологий на основе физических факторов реабилитации больных РМЖ

Доброчастные исследования проводились			Качество исследований низкое, или исследования не проводились (методика рекомендована на основании согласованного мнения экспертов)
Эффект на клинику, качество жизни и/или прогноз доказан	Эффективность доказана в ряде исследований, однако требует уточнения	Доказана неэффективность и/или вред от применения	
Физические упражнения (I, A)	Низкочастотная лазеротерапия (IIa, B)	Кинезио-тейпирование (III, D)	Фототерапия (IIb, C)
Компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия (I, A)	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия (IIa, B)	Ультразвуковая терапия (III, D)	Нормобарическая гипокситерапия, транскраниальная электронейростимуляция (IIb, C)
Гидрокинезотерапия (I, A)	Лимфодренажный массаж (IIb, B)		Магнитотерапия (IIb, C)
Высокочастотная электростимуляция (IIa, A)	Акупунктура, акупрессура, электроакупунктура (IIb, B)		
Традиционная оздоровительная гимнастика (IIa, A)			

Примечание: в скобках указаны уровень доказательств и класс рекомендаций по ГОСТ Р 56034–2014 [17]

активности при выполнении упражнений улучшает общее физическое состояние, способствует контролю веса и демонстрирует дополнительные психологические и социальные эффекты, которые повышают качество жизни пациента. Основными результатами в исследованиях по применению физических упражнений в реабилитации пациентов с РМЖ являются: достоверное увеличение объема движений в плечевых суставах, уменьшение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде (табл. 1).

На основе детального анализа доказательных исследований нами систематизирован следующий рекомендованный доказательный профиль применения технологий физической и реабилитационной медицины у больных РМЖ (табл. 2).

Физические упражнения больным РМЖ достоверно показаны как в неoadъювантном предоперационном периоде, так и на адъювантном этапе, включающем лучевую и лекарственную терапию. Физические нагрузки эффективны и в домашних условиях, и в виде ЛФК в условиях лечебного учреждения (I, A).

Аквагимнастика как один из вариантов гидрокинезотерапии рекомендована как пациентам с ранними формами, так и с метастатическим РМЖ. Групповые занятия в составе больших и малых групп продолжительностью от 15 до 30 мин. проводятся ежедневно или через день с дозированием нагрузки в зависимости от формы РМЖ.

Назначение ЛФК противопоказано больным РМЖ с нестабильной гемодинамикой в случаях индивидуальной непереносимости, а также при наличии общих противопоказаний для назначения ЛФК.

Заключение

На сегодняшний день в различных информационных базах представлено достаточное количество исследований различного уровня доказательности, посвященных применению ЛФК в реабилитации пациентов с РМЖ. Ряд отечественных работ не попали в итоговый анализ, так как не содержат международные клинические критерии и не отвечают требованиям GCP (надлежащей клинической практики).

Данные наукометрического анализа дают возможность практическим врачам применять наиболее эффективные доказательные ЛФК с целью их оптимального использования, экономически обоснованного применения аппаратуры и распределения кадров. Данный анализ должен лечь в основу разработки клинических рекомендаций с максимально высоким уровнем доказательств эффективности применения ЛФК и физических упражнений в реабилитации больных раком молочной железы.

Информация об авторах

Борис С. Каспаров, к. м. н., зав. клинико-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: boriankasparov@mail.ru

Татьяна Ю. Семиглазова, д. м. н., в. н. с., зав. отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Денис В. Ковлен, д. м. н., начальник клиники курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: denis.kovlen@mail.ru

Геннадий Н. Пономаренко, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ponomarenko_g@mail.ru

Валерия А. Клюге, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru

Антон А. Крутов, врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: medikrar55@yandex.ru

Маргарита А. Зернова, инструктор-методист по лечебной физкультуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zernova-margarita@yandex.ru

Кристина О. Кондратьева, медицинский психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

Бахтияр М. Адхамов, к. м. н., ассистент кафедры общественного здоровья и экономики военного здравоохранения ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Владислав В. Семиглазов, д. м. н., зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Алексей М. Беляев, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12

For citation: Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., Ponomarenko G.N., Klyuge V.A. et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of rehabilitation physical factors for breast cancer patients. Malignant Tumours 2018; 8(4):5-12 (In Russ.)

Scientometric analysis of evidence-based studies of physical factors in the rehabilitation of breast cancer patients

B.S. Kasparov¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, D.V. Kovlen⁴, G.N. Ponomarenko⁵, V.A. Klyuge¹, A.A. Krutov¹, M.A. Zernova¹, K.O. Kondratieva¹, B.M. Adkhamov⁴, V.V. Semiglazov^{1,3}, A.M. Belyaev^{1,2}

¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia

Abstract: During last 10 years the number of studies which are devoted to using of medical physical factors in rehabilitation of patients with breast cancer has increased. Using any physical factor in rehabilitation should be proved by results of evidence-based studies.

The article presents data of scientometric analysis of 748 studies from 1980 till 2018 which were devoted to using of medical physical factors in rehabilitation of 261643 patients with breast cancer. The most studied physical factors with authentically proven effect are physical exercises, water based physical exercises, compression therapy. Process of synthesis and analysis of study results should be done regularly.

Keywords: physical therapy, rehabilitation, breast cancer, scientometric analysis

Information about the authors

Boris S. Kasparov, MD, PhD Med, Head of the Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: boriankasparov@mail.ru

Tatyana Yu. Semiglazova, MD, DSc Med, Leading Researcher, Head of the Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov Research Institute of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Denis V. Kovlen, MD, DSc Med, Head of the Clinic of Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, e-mail: denis.kovlen@mail.ru

Gennadii N. Ponomarenko, MD, DSc Med, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, General Director of the Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia, e-mail: ponomarenko_g@mail.ru

Valeriya A. Klyuge, postgraduate student, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru

Anton A. Krutov, oncologist, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: medikrar55@yandex.ru

Margarita A. Zernova, instructor-methodist in Physical Therapy, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: zernova-margarita@yandex.ru

Kristina O. Kondratieva, medical psychologist, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: cris.condratieva@yandex.ru

Bakhtiyar M. Adkhamov, MD, PhD Med, Assistant of the Department of Public Health and Military Health Economics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Vladislav V. Semiglazov, MD, DSc Med, Head of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Aleksei M. Belyaev, MD, DSc Med, Professor, Director of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology; Head of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Литература • References

1. Ковлен Д. В. Физическая терапия гипертонической болезни: наукометрический анализ доказательных исследований / Д. В. Ковлен, Г. Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. №3. С. 121–127.
2. Ковлен Д. В. Научные основы разработки клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине / Дис. док. мед. наук: 14.03.11 / Ковлен Денис Викторович. СПб, 2018. 356 с.
3. Пономаренко Г. Н. Клинические практические рекомендации – новый этап развития физиотерапии / Физиотерапия, бальнеотерапия, реабилитация. 2014. №2. С. 36–40.
4. Balzarini A., Pirovano C., Diazzi G., Olivieri R., Ferla F., Galperti G., et al. Ultrasound therapy of chronic arm lymphedema after surgical treatment of breast cancer. *Lymphology*. 1993. Vol. 26. P. 128–134.
5. Cantarero-Villanueva I., Fernandez-Lao C., Fernandez-de-las-Penas C., Lopez-Barajas I.B., Del-Moral-Avila R., De la-Llave-Rincon A.I., et al. Effectiveness of Water Physical Therapy on Pain, Pressure Pain Sensitivity, and Myofascial Trigger Points in Breast Cancer Survivors: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine*. 2012. Vol. 26 (1). P. 67–72.
6. Morris D., Jones D., Ryan H., Ryan G. The clinical effects of Kinesio Tex taping: A systematic review. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2013. Vol. 29 (4). P. 259–270.
7. Leal N.F.B.S., Carrara H.H.A., Vieira K.F., Ferreira C.H.J. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: A literature review. *Rev. Latino-am. Enfermagem*. 2009. Vol. 17(5). P. 730–737.
8. Mourao e Lima M.T.B.R., Mourao e Lima J.G., Carvalho de Andrade M.F., Bergmann A. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. *Lasers Med Sci*. 2012. Vol. 18 (4). P. 884–890.
9. Dos Santos S., Hill N., Morgan A., Smith J., Thai C., Cheifetz O. Acupuncture for Treating Common Side Effects Associated with Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. *Medical Acupuncture*. 2010. Vol. 22(2). P. 233–239.

10. De Groef A., Van Kampen M., Dieltjens E., Christiaens M.R., Neven P., Geraerts I., et al. Effectiveness of Postoperative Physical Therapy for Upper Limb Impairments Following Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595999>.
11. Carati C.J., Anderson S.N., Gannon B.J., Piller N.B. Treatment of Postmastectomy Lymphedema with Low-Level Laser Therapy. *Cancer*. 2003. Vol. 98. P. 1114–22.
12. Omar M.T.A., Shaheen A.A.M., Hamayun Z. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2012. Vol. 20. P. 2977–2984.
13. Kim J., Myeong S.L., Won Kang J., Choi D.Y., Edzard E. Reflexology for the Symptomatic Treatment of Breast Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*. 2010. Vol. 9(4). P. 326–330.
14. Buffart L.M., Van Uffelen J.G.Z., Riphagen I.I., Brug J., Van Mechelen W., Brown W.J. et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 559.
15. Huang T.W., Tseng S.H., Lin C.C., Bai C.H., Chen C.S., Hung C.S. et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013. Vol. 11. P. 15.
16. Belmonte R., Tejero M., Ferrer M. et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. *Clinical Rehabilitation*. 2011. Vol. 26(7). P. 607–618.
17. ГОСТ Р 56034-2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения. М., 2014. 23 с.
18. Семиглазова Т. Ю., Ключе В. А., Каспаров Б. С., Кондратьева К. О., Крутов А. А., Зернова М. А. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных. Медицинский Совет. 2018. №10. С. 108-116.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Льянова А. А., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные механизмы резистентности к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):13-25

Молекулярные механизмы резистентности к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта

Л. Ю. Владимирова, А. А. Льянова, Е. М. Франциянц, Д. С. Кутилин, М. А. Енгибарян

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

Для корреспонденции: rnoi@list.ru

Резюме: В обзоре проведен анализ современных данных о молекулярных механизмах резистентности к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта. Подробно описаны механизмы резистентности к моноклональным анти-ERBB-антителам и анти-PD1-антителам и пути ее преодоления. Проведенный анализ позволил выделить ряд факторов, которые необходимо учитывать при назначении терапии моноклональными антителами: активацию альтернативных рецепторных тирозин киназ; повышение экспрессии генов лигандов рецепторов; мутации в эффекторах и самих рецепторных тирозин-киназах; нарушение образования функциональных димеров рецепторов; изменения в белках и кодирующих их генах, ответственных за регуляцию каскадов апоптоза, митоза, эпителиально-мезенхимального перехода; секрецию противовоспалительных цитокинов и иммуносупрессорных метаболитов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак языка и слизистой дна полости рта, моноклональные антитела, резистентность, ERBB-рецепторы, мутации, лизосомальная деградация, апоптоз, рецептор PD-1

Введение

Большинство онкологических заболеваний, происходящих из плоского эпителия верхнего отдела пищеварительного тракта, в том числе губ, полости рта, глотки (ротоглотки, гортаноглотки и носоглотки), гортани и околоносовых пазух, формируют группу плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). В целом ПРГШ составляет 90% всех видов рака головы и шеи и находится на 7-м месте по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире [1, 2]. В 2013 г. рак ротовой полости привел к 135000 смертей во всем мире [3]. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта составляет 95% всех злокачественных новообразований полости рта, 65% занимают опухоли языка и дна ротовой полости [4].

Стандартом лечения распространенного ПРГШ (в том числе плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта) является проведение лучевой терапии в сочетании с химиотерапией цетуксимабом (моноклональное антитело, подавляющее активность EGFR), платиносодержащими производными и фторурацилом (первая линия химиотерапии), таксанами и метотрексатом (вторая линия химиотерапии), а также хирургическим воздействием [1, 2].

Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется при ПРГШ, причем его

экспрессия ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни. Химерное моноклональное антитело класса IgG1 – цетуксимаб, – кроме способности к блокаде EGFR, обладает рядом дополнительных свойств, усиливающих эффекты противоопухолевого лечения. Было проведено несколько крупных рандомизированных международных клинических исследований, показывающих эффективность включения цетуксимаба в схемы лечения больных с ПРГШ.

Появление в последние годы противоопухолевой терапии регуляторами иммунного ответа внесло революционные изменения в лечение рака [5].

Однако не у всех больных удается добиться положительных результатов, что подчеркивает необходимость индивидуализировать лекарственную терапию за счет определения критериев эффективности таргетной терапии, определения группы пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта, у которых лечение моноклональными антителами позволит достичь максимального клинического и экономического выигрыша. Для индивидуализации лекарственной терапии необходимо изучение молекулярных механизмов резистентности к лечению моноклональными антителами (мкАТ). Современным представлениям об этих механизмах и посвящен данный обзор.

Таблица 1. Моноклональные антитела, применяемые при ПРГШ, к рецепторам ERBB и некоторым другим поверхностным клеточным рецепторам, запускающим перекрывающиеся сигнальные пути, а также их лигандам [7]

Молекулярная мишень	Название антитела по USAN	Коммерческое или рабочее название/фирмы производителя	Эпитоп/механизм действия
1. ERBB1 (EGFR)	cetuximab	Erbitux®/Im-Clone (США), Bristol-Myers Squibb Company (США)	субдомен III/блокирует связывание с лигандом, АЗКЦ
	nimotuzumab	Theraloc®/Oncoscience (Германия), TheracIM/CI-MYM Biosciences (Канада)	субдомен III EGFR
	zalutumumab	HuMax-EGFr/Genmab (Дания)	субдомен III EGFR
2. ERBB1+ CD64		MDX-447/Medarex (США), Merck KGaA	субдомен III EGFR/АЗКЦ (CD64)
3. VEGF	bevacizumab	Авастин, Аверга, Б-Маб	VEGF/связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов
4. PD-1	pembrolizumab	Кейтруда/Keytruda, Merck Opdivo/Bristol-Myers Squibb Company (США)	PD-1/блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли
	nivolumab		
5. CTLA-4	ipilimumab	Yervoy/Bristol-Myers Squibb Company (США)	CTLA-4/является ингибитором CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хелперов
6. IGF-1R	figitumumab	CP-751,871/Pfizer	IGF-1/ингибирует связывание IGF с IGF-1R
7. IGF-1R	cixutumumab	IMC-A12 (A12)/ImClone Systems Incorporated (NY)	IGF-1/ингибирует связывание IGF с IGF-1R
8. MET	onartuzumab	MetMab/Roche (Швейцария)	HGFR/ингибирует связывание HGF с MET

Таргетная терапия моноклональными антителами плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта

В настоящее время принято для клинического применения порядка 30 препаратов мкАТ. Большая часть из них специфична к поверхностным клеточным рецепторам, в том числе к ERBB, VEGF, MET и IGF-1R, другая часть специфически связывает лиганды рецепторов (табл. 1) [6].

Избирательное воздействие мкАТ на раковые клетки основано на нескольких различных механизмах, таких как привлечение к опухоли клеток иммунной системы (антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)), прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором, нарушение димеризации рецептора, направленная доставка токсинов или других действующих агентов [7].

Установлено, что до 80% опухолей при ПРГШ экспрессируют лиганды к рецептору PD-1 (PD-L1) и уровень этой экспрессии превышает аналогичный показатель в здоровых тканях [8]. Активность Т-клеток регулируется через систему опосредованных стимулирующих или же ингибирующих сигналов, которые запускаются через взаимодействие на уровне лигандов (L) рецепторов. Т-клетки содержат бесчисленное количество рецепторов – как активирующих (OX-40, GITR, CD28), так и ингибирующих (PD-1 и ассоциированный с Т-лимфоцитами цитотоксиче-

ский протеин 4-го типа CTLA-4, так называемые ингибиторы иммунного ответа). Собственно говоря, использование активации ингибирующих рецепторов и позволяет опухоли успешно избегать контроля со стороны иммунной системы [9].

На сегодняшний день уже есть клинические данные по применению двух анти-PD-1 препаратов при ПРГШ – ниволумаба и пембролизумаба [2].

Ниволумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, относящееся к иммуноглобулинам класса G (IgG). По результатам исследования, медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов, получавших ниволумаб, была на уровне 7,5 мес., а в группе стандартной терапии – 5,1 мес. Однако из 236 пациентов, получавших лечение ниволумабом, прогрессия отмечена у 59% пациентов [10].

Более перспективным препаратом в иммунотерапии ПРГШ является ингибитор рецепторов PD-1 пембролизумаб – моноклональное антитело (IgG4-k), обладающее высоким сродством с рецептором PD-1. Продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с рецидивным и метастатическим ПРГШ, рефрактерным к предыдущему лечению препаратами платины или цетуксимабом [11]. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность, у более чем 50% пациентов к анти-PD-1-терапии имеется резистентность, механизмы которой также целесообразно рассмотреть в данном обзоре.

Механизмы резистентности к моноклональным антителам у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта

Применение цетуксимаба было самым успешным при лечении ПРГШ и одобрено FDA. Далее рассмотрим механизмы резистентности к моноклональным анти-ERBB-антителам.

Невосприимчивость к терапии с использованием антител, специфичных по отношению к ERBB-рецепторам, может быть первичной, приобретенной и механической. Наиболее детально и систематически резистентность изучена в отношении трастузумаба (trastuzumab) и цетуксимаба (cetuximab) [12], однако до сих пор исследователи продолжают выявлять все новые аспекты этой проблемы [13]. Несмотря на значительные различия в функционировании рецепторов ERBB1 и ERBB2, установлен ряд общих механизмов резистентности, возникающих при направленном воздействии на них.

1. Активация альтернативных рецепторных тирозинкиназ (РТК), запускающих те же сигнальные каскады, что и ERBB-рецепторы, является одним из распространенных механизмов резистентности к анти-ERBB-антителам. Активация альтернативных путей передачи сигнала для компенсации уменьшения передачи сигналов от EGFR может быть осуществлена благодаря другим членам семейства ERBB, IGF-1R и Met.

Р. Ли (R. Li) и соавторами [14] показано, что в трастузумаб-резистентных опухолевых клетках рецептор инсулиноподобного фактора роста IGF1R способен взаимодействовать с рецептором ERBB2, образуя с ним гетеродимеры и индуцируя его фосфорилирование и последующую передачу сигнала. В нескольких линиях клеток ПРГШ после стимуляции IGF или EGF обнаружена гетеродимеризация IGF-1R/EGFR. Блокирование IGF1R антителами dalotuzumab или sixutumumab возвращает чувствительность клеток к трастузумабу. Запуск обходных сигнальных каскадов через IGF1R коррелирует также с резистентностью к терапии, направленной на другие РТК, включая EGFR [12].

В клеточных линиях карциномы носоглотки резистентность цетуксимаба была связана с амплификацией и избыточной экспрессией гена H-Ras, что связано с повышением активности сигнального пути IGF-1R [15]. Кроме того, лечение с помощью анти-IGF-1R A12-антител в комбинации с цетуксимабом было более эффективным средством снижения клеточной пролиферации и миграции в клеточных линиях ПРГШ, чем любой из агентов по отдельности [16].

В литературе активация передачи сигналов от HER2 ассоциируется с резистентностью к цетуксимабу, так как передача сигналов от него происходит через те же, что и у EGFR (HER1), эффекторы. При использовании *in vitro* модели с приобретенной резистентностью к цетук-

симабу наблюдалось заметное повышение статуса фосфорилирования С-концевого фрагмента HER2. Комбинированная терапия афатинибом (необратимым двойным ингибитором EGFR/HER2) и цетуксимабом привела к резкому сокращению резистентных к цетуксимабу объемов опухолей по сравнению с монотерапией [17]. Аналогичным образом исследование, проведенное К. Йонесака (K. Yonesaka) и соавторами [18], показало, что резистентность к цетуксимабу может быть вызвана активацией сигнального пути ERBB2 в результате амплификации ERBB2, что приводит к постоянной активации ERK1/2. Часто упоминаемые амплификации являются видом генетического полиморфизма, возникающим в результате несбалансированных хромосомных перестроек (copy number variation, CNV). Результатом подобных хромосомных перестроек может явиться повышение числа копий гена и, следовательно, повышенная экспрессия его продукта – белка [19]. Восстановление чувствительности к цетуксимабу было достигнуто путем ингибирования ERBB2 или путем разрушения гетеродимера ERBB2/ERBB3 как *in vitro*, так и *in vivo* [18].

В процессе лечения анти-ERBB1-антителами может активироваться еще один обходной сигнальный путь. При блокировании рецептора ERBB1 мутация или амплификация гена MET (рецептор фактора роста гепатоцитов, С-MET или HGFR) либо увеличение экспрессии лиганда HGF приводит к постоянной активации PI3K/Akt сигнального пути [20], обычно активируемого ERBB3. Рецептор С-MET образует гетеродимеры с ERBB3 и, вовлекая каскадные белки src и PI3K, полностью замещает функцию передачи сигнала заблокированного ERBB1 [21]. Роль MET в резистентности к анти-EGFR-терапии была исследована в ряде работ. Так, Д. Лиска (D. Liska) с соавторами [22] обнаружили гиперэкспрессию MET у 58% обследованных пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ и показали, что ингибирующее действие цетуксимаба может быть компенсировано избыточной экспрессией лиганда HGF [22].

Особое внимание исследователей привлекает вклад рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) в развитие резистентности опухолевых клеток к анти-ERBB-терапии. Причиной резистентности может быть, как и в случае других РТК, активирование обходного сигнального пути Akt/PI3K, опосредованное рецептором VEGFR1. Применение мкАТ, специфичных по отношению к VEGFR1, позволяет восстановить восприимчивость опухолевых клеток к воздействию анти-ERBB-антител. Необходимо отметить, что эффект комбинированного применения анти-EGFR- и анти-VEGFR-антител наблюдается только в отсутствие у пациента активирующих мутаций в гене KRAS [23].

2. Молекулярные изменения в эффекторах сигнального пути ERBB. Частой причиной резистентности к анти-ERBB-антителам является конститутивная актива-

ция медиаторов нижележащих сигнальных путей. Так, показано, что аномальная передача сигналов от EGFR может быть вызвана молекулярными изменениями в нижестоящих эффекторах EGFR, в частности в белках K-Ras, PIK3CA, PTEN и STAT, что способствует устойчивости к анти-EGFR-таргетной терапии. Активирующие мутации KRAS или PIK3CA ассоциированы с потерей ответа на добавление анти-ERBB1-антител к стандартной химиотерапии. Опухоли, в которых детектируется дикий тип KRAS, чувствительны к панитумабу (panitumumab) и цетуксимабу (cetuximab), тогда как мутации в кодонах 12 и 13 экзона 2 гена KRAS приводят к стабилизации функционально активного комплекса RAS-GTP и непрерывной передаче сигнала по RAF-МАРК-пути [24].

Экспрессия гена K-RAS также может регулироваться путем изменения в связывании микроРНК (миРНК). Семейство LET-7 микроРНК подавляет гены семейства RAS, в том числе и K-RAS, после связывания со специфическими сайтами в 3'-UTR Ras мРНК. Идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм (Т на G) в LET-7 комплементарном сайте (LCS6) 3'-UTR K-RAS. Этот полиморфизм изменяет связывание LET-7, что приводит к увеличению экспрессии K-RAS. В ряде исследований изучали роль этого полиморфизма как прогностического биомаркера для анти-EGFR-терапии. При раке полости рта данный полиморфизм связан с плохим прогнозом [25].

Еще одним членом семейства протоонкогенов RAS является H-RAS. Мутации в H-Ras были описаны в литературе и варьируют от 0 до 22%. Т. Рампиас (T. Rampias) с соавторами [26] показали, что сайлэнсинг H-RAS в мутантной по H-RAS линии клеток ПРГШ восстанавливает чувствительность к цетуксимабу, что вызвано непосредственным снижением уровня ERK1/2 [26].

В МАРК-сигнальном пути ниже от K-RAS расположены белки из семейства фосфатаз с двойной специфичностью (DUSP). DUSP-белки участвуют в механизме отрицательной обратной связи сигнального пути МАРК. Оба белка – цитоплазматический DUSP5 и ядерный DUSP6 – могут дефосфорилировать ERK1/2, тем самым блокируя сигнал МАРК-каскада [27]. DUSP-белки можно рассматривать в качестве белков-онкосупрессоров, и потеря их экспрессии способствует конститутивной активации ERK и неконтролируемому клеточному росту. Снижение экспрессии DUSP6 наблюдалось в опухолевой ткани у 75% пациентов с плоскоклеточным раком носоглотки [28], что может быть вызвано либо путем потери гетерозиготности локуса DUSP6, либо путем метилирования его промотора [29]. Показано, что функционирование цетуксимаба в эпидермоидных раковых клетках A431 зависит от EGFR лигандов, понижающих экспрессию DUSP6 и EMT-ассоциированных белков (белков, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом) [30].

Помимо активации сигнального пути RAS/RAF/МАРК, EGFR также опосредует активацию PI3K/Akt-пути.

Следовательно, изменения в белках, участвующих в PI3K/Akt-пути, могут также играть важную роль в резистентности к анти-EGFR-терапии.

Мутации в белке PIK3CA встречаются у 11% пациентов с ПРГШ [31] и связаны с активацией Akt сигнального пути [33]. Мутация в 20-й экзоне гена PIK3CA выявлена в клеточной линии ПРГШ, что приводит к постоянной активации Akt. Кроме того, постоянная активация МАРК или Akt, или обоих наблюдается при ПРГШ и в клеточных линиях толстой кишки, показывающих ограниченную эффективность терапии цетуксимабом [34].

Потеря функций белком опухолевого супрессора PTEN также приводит к постоянной активации пути PI3K/Akt, однако у Cal27 клеток ПРГШ (с подавленной экспрессией PTEN) лечение цетуксимабом приводило к снижению уровня AKT и ERK1/2 [35].

Резистентность к трастузумабу (trastuzumab) может быть обусловлена также значительным изменением уровня экспрессии гена фосфатазы PTEN, что приводит к нарушению регуляции сигнального каскада PI3K/Akt и усилению передачи сигнала как *in vitro*, так и *in vivo*. Ингибиторы протеинкиназы PI3K восстанавливают чувствительность к трастузумабу [36].

В исследовании [37] отмечено также, что в некоторых цетуксимаб-резистентных линиях усиливается активность Src-киназ и передача сигнала в ядро. Стимуляция EGFR приводит к активации Src-киназ, которые могут влиять на клеточную пролиферацию и выживание путем активации семейства транскрипционных факторов STAT, особенно STAT3 и STAT5. Повышенные уровни Src-киназ были обнаружены при ПРГШ и других злокачественных опухолях. Результаты, полученные исследователями, указывают на то, что ингибиторы Src могут быть полезны в преодолении анти-EGFR резистентности путем уменьшения уровней активированного STAT3 и STAT5 [37].

Семейство белков STAT играет важную роль в передаче сигналов выживания и противоапоптозных сигналов, которые инициируются посредством активации EGFR [38]. Таким образом, нарушение регуляции сигнального пути STAT причастно к злокачественной трансформации. Активация STAT3 приводит к активации нескольких белков, в том числе белков выживания Bcl-XL, Bcl-2 и сурвивина [39]. При ПРГШ активация STAT3 связана с передачей сигнала от JAK и Src, а также частично от EGFR [40]. Было показано, что антипролиферативное действие цетуксимаба, а также цетуксимаб-индуцированного апоптоза выражено сильнее в клетках с нокаутном гена STAT3 по сравнению с контрольными клетками [39]. Эти противоопухолевые эффекты были также замечены для клеток ПРГШ *in vitro* и *in vivo* с использованием эрлотиниба в комбинации с ловушкой фактора транскрипции STAT3 [41]. На основе этих результатов совместная таргетная терапия STAT3 и EGFR кажется перспективной при ПРГШ.

3. Повышенная экспрессия генов лигандов ERBB-рецептора, являющегося мишенью терапевтического антитела, также может приводить к усилению передачи сигнала и невосприимчивости к терапевтическим антителам. Резистентность к трастузумабу может возникать, например, при гиперэкспрессии в опухолевых клетках природного лиганда ERBB1 (EGFR), трансформирующего фактора роста α (TGF- α). Связывание лигандов с EGFR приводит к его гомодимеризации или гетеродимеризации с членами семейства ERBB-рецепторов, что приводит к инициации нижестоящих сигнальных путей. Таким образом, повышенная экспрессия его лигандов может способствовать резистентности к цетуксимабу.

Х. Хатакэяма (H. Hatakeyama) с соавторами [41] показали, что цетуксимаб-чувствительные линии ПРГШ-клеток становятся устойчивыми к цетуксимабу при стимуляции лигандом HB-EGF. Обнаружено также, что активация EGFR может быть вызвана тремя лигандами – амфирегулином, HB-EGF и TGF- α – даже в присутствии цетуксимаба [41]. У 45% пациентов, получающих комбинированное лечение ПРГШ цетуксимабом-доцетакселом, были обнаружены высокие уровни амфирегулина [42]. Кроме того, исследование *in vivo*, показало, что у перевиваемых ПРГШ, выращенных в присутствии цетуксимаба, развивается резистентность опухолевых клеток, которые экспрессируют относительно высокие уровни TGF- α по сравнению с необработанными цетуксимабом опухолями мышей. Комбинированная терапия с цетуксимабом и антителами, блокирующими TGF, предотвращает развитие таких резистентных опухолевых клеток [43].

Показано, что эффективность терапии анти-EGFR и анти-VEGFR-антителами снижается в условиях гипоксии за счет повышенной экспрессии генов таких проангиогенных факторов, как FGF и PDGF- β , которые могут рестимулировать ангиогенез опухоли VEGF-независимым образом [44].

4. Нарушение образования функциональных димеров ERBB-рецепторов. Обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR и повышение тирозинкиназной активности в резистентных к цетуксимабу клетках приводит к активации HER2/neu и HER3 и запуску сигнальных каскадов посредством гетеродимера HER2/neu/HER3 [45]. Таким образом, именно лишенный киназной активности HER3 играет важную роль в возникновении резистентности опухолей к антителам, направленным на EGFR или HER2. Анти-HER2/neu-антитело пертузумаб, препятствующее димеризации рецептора, способно восстанавливать чувствительность опухолевых клеток к анти-EGFR-антителам [46].

5. Возникновения специфических мутаций в ERBB-рецепторах. Резистентность к лечению ингибиторами РТК возникает также вследствие генетической нестабильности опухолевых клеток и возникновения специфических мутаций в ERBB-рецепторах, обуславливающих их кон-

ститутивную тирозинкиназную активность. Одной из наиболее распространенных мутаций, обнаруженных в 50% случаев приобретенной резистентности, является мутация EGFR T790M. Эта мутация приводит к значительному увеличению аффинности связывания АТФ-рецептором и к полной резистентности к АТФ-конкурентным низкомолекулярным ингибиторам гефитинибу и эрлотинибу. Применение необратимого неконкурентного ингибитора ERBB1 и ERBB2 lapatinib и его комбинации с cetuximab позволяет преодолеть этот вид резистентности [47]. Эти мутации редко встречаются при ПРГШ. Данные литературы свидетельствуют о том, что частота таких активирующих мутаций у больных ПРГШ находится в диапазоне от 0 до 15,7% [48].

Наличие делеции внеклеточного домена у EGFRvIII приводит к устойчивости к терапевтическому антителу цетуксимабу, несмотря на сохранение способности антитела связываться со своим эпитопом в домене III. В отличие от дикого типа EGFR, EGFRvIII преимущественно активирует путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K-путь). Мутантная форма EGFRvIII ассоциируется с увеличением пролиферации, роста опухоли, клеточной подвижности и инвазии и устойчивости к анти-EGFR-терапии [49]. Нейтрализовать рецептор EGFRvIII позволяет специально разработанное антитело mAbh806 (мкАТ806), специфичное по отношению к этой форме EGFR [50]. Частота мутации EGFRvIII при ПРГШ варьирует, достигая, по данным ряда авторов, 48% [51].

6. Резистентность к трастузумабу может возникать также в результате **повышения стабильности ERBB2-рецептора при взаимодействии с шапероном HSP90**. На модели трастузумаб-резистентных р95HER2 гиперэкспрессирующих опухолей показано, что длительное введение *in vivo* ингибиторов HSP90, например антибиотика гелданамицина, приводит к устойчивому снижению экспрессии ERBB2 и его усеченной формы р95HER2 и ингибированию активации Akt с последующей индукцией апоптоза [52].

7. Нарушение лизосомальной деградации рецептора и транслоцирование в ядро клетки. Часть рецепторов EGFR иногда избегает интернализации и лизосомальной деградации и транслоцируется в ядро [53]. Ядерные EGFR функционируют в качестве фактора транскрипции циклина D1, iNOS, b-myb и COX-2 и в качестве стабилизатора ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), что приводит к активации сигнального пути оксида азота и повышению продолжительности G1/S клеточного цикла [54]. Таким образом, пролиферативный потенциал раковых клеток усиливается. Наличие ядерного EGFR не только ассоциируется с плохим прогнозом, но и с резистентностью к терапии [55]. При плоскоклеточном раке полости рта ядерный EGFR обнаружен у 24,3% больных [56].

Далее рассмотрим некоторые **другие потенциальные механизмы резистентности**.

Аутога-киназы А и В являются высоко консервативными серин/треонин-киназами, играющими существенную роль в митозе [57]. Избыточная экспрессия этих киназ часто присутствует во многих типах злокачественных опухолей, в случае ПРГШ избыточная экспрессия Аутога-киназы А обнаруживается в 90% опухолей. Сверхэкспрессия Аутога-киназы А коррелирует с прогрессированием опухоли, метастазирующим фенотипом и сокращением срока жизни и поэтому считается отрицательным прогностическим маркером [57].

Недавние исследования свидетельствуют о роли Аутога-киназы А в ответе на терапию. Сверхэкспрессия Аутога-киназы А вызывает активацию двух важных молекул, участвующих в регуляции резистентности к лекарственным средствам, – Akt и NF- κ B [58]. Лечение ПРГШ-клеток цетуксимабом и ингибитором рап-Аутога-киназы R763 привело к быстрому и эффективному снижению уровня S10HНЗ – субстрата Аутога-киназы [57].

Результаты исследования [59] показали, что цетуксимаб обладает способностью ингибировать рост клеток с диким типом р53, но не в р53-мутировавших клетках. Опухолевый супрессор белок р53 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, и, следовательно, утрата его функции приводит к процессу канцерогенеза. А восстановление функции р53 в резистентных клетках приводит к повышенной чувствительности к цетуксимабу [60].

В 2011 г. С. Хольц (С. Holz) с соавторами обнаружили ПРГШ-клетки с мезенхимальной морфологией и повышенным миграционным потенциалом, менее чувствительные к облучению и цетуксимабу [61]. Эпителиально-мезенхимальный переход характеризуется потерей эпителиальных свойств клеток и приобретением мезенхимных фенотипических признаков, в результате чего опухолевые клетки отделяются от соседних клеток и мигрируют в окружающие ткани [62]. TGF- β вместе с сигнальным путем Ras – мощные индукторы EMT [63]. В 2010 г. И. Скворцова (I. Skvortsova) с коллегами предположили, что маркеры EMT с-Мус, Е-кадгерин и виментин могут рассматриваться как прогностические биомаркеры для больных ПРГШ, получавших цетуксимаб в комбинации с лучевой терапией [64].

Важно отметить, что дефицит кислорода оказывает значительное влияние на клинический ответ при лечении рака, и было показано, что гипоксические участки опухоли часто содержат жизнеспособные клетки, которые по своей природе более устойчивы к лечению лучевой терапией или химиотерапией [65]. В солидных опухолях человека, в том числе ПРГШ, часто имеются очаги, которые испытывают тяжелую степень кислородного голодания (гипоксию). Интересно отметить, что доклинические и клинические исследования подтверждают важную связь между гипоксией и позитивной регуляцией EGFR

при онкологических заболеваниях, характеризующихся отсутствием генетических изменений данного рецептора [66]. Например, при агрессивном ПРГШ человека иммуногистохимические данные показали индуцированную гипоксией активацию EGFR [67]. Эти результаты были подтверждены в исследовании [68], где сообщалось о локализации EGFR и маркера гипоксии пимонидазола у пациентов с ПРГШ в основном на большом расстоянии от кровеносных сосудов. Установлено также, что отсутствие клинических ответов на EGFR-направленную терапию может быть преодолено путем проведения анти-EGFR-терапии с дополнительными подходами, ориентированными на HIF. Например, подавление HIF-1 с помощью микро-РНК улучшает ответ цетуксимаб-резистентных клеток ПРГШ на комбинацию цетуксимаба с радиотерапией [69].

В ряде случаев резистентность к терапевтическим антителам имеет скорее не молекулярную, а механическую природу. Не всегда ERBB-онкогены легко доступны для нацеленных на них терапевтических антител. Так, в солидных опухолях экстрацеллюлярный матрикс затрудняет диффузию терапевтических антител и маскирует их рецепторные мишени. На модельных опухолях с гиперэкспрессией онкомаркера HER2/неу было показано, что внутриопухолевая экспрессия пептидного гормона релаксина приводит к деградации белков экстрацеллюлярного матрикса и в результате способствует улучшению терапевтического эффекта трастузумаба [70].

Механизмы резистентности к анти-PD-1-терапии

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек – блокаторов CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), PD-1 (programmed death 1) и его лиганда (PD-L1) – произвело революцию в лечении злокачественных новообразований. Но несмотря на высокую клиническую эффективность, у 50–60% пациентов присутствует первичная резистентность к анти-PD-1-терапии. Имеется много данных о молекулярно-генетических маркерах опухоли, а также опухолевого микроокружения, связанных с первичной резистентностью к анти-PD-1-терапии. Однако нет ни одного рекомендованного маркера для отбора пациентов, нуждающихся в анти-PD-1-терапии. На данный момент имеются скудные данные по механизмам развития вторичной резистентности к анти-PD-1-терапии, а также по эффективности различных методов лечения таких пациентов [71, 72].

Механизмы первичной резистентности можно условно разделить на две группы: события, происходящие в клетках опухоли, и микроокружения – хотя они тесно связаны друг с другом. К первой группе можно отнести: активирующие мутации в гене BRAF, потерю PTEN, активацию WNT-каскада, секрецию VEGF и противовоспалительных

цитокинов, гиперэкспрессию CD155 [71]. Ко второй группе – экспрессию CTLA-4, Tim3, LAG3, TIGIT, IDO1 клетками микроокружения [73].

Мутации, которые увеличивают стабильность β -катенина, могут снижать экспрессию лиганда хемокина CCL4, значимого для миграции дендритных клеток (ДК). Наиболее вероятным механизмом этого является активация свободным β -катенином ATF3 (activation transcription factor 3) ингибитора транскрипции CCL4 (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β). Результат – нарушение антигенпрезентации от BATF3-ДК к CD8+ Т-лимфоцитам [74]. Сниженная экспрессия CCL4 ассоциируется с отсутствием TILs и резистентностью к анти-PD1-терапии [72].

Гиперэкспрессия WNT5A и включение неканонического сигнального пути WNT в опухолевых клетках повышает их метастатическую способность и способствует прогрессии заболевания, а также положительно коррелирует с первичной резистентностью к анти-PD-1-терапии [75]. Доказано, что WNT5A, связываясь со своим рецептором на поверхности ДК, повышает экспрессию IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase-1). Таким образом, блокада канонического пути WNT или ATF3 может повысить эффективность анти-PD-1-терапии.

Повышенное значение VEGF, TGF и IL10 в опухолевом микроокружении также способствует развитию резистентности к анти-PD1-терапии, предотвращая активацию опухоль-специфических Т-лимфоцитов. Ко-экспрессия других ингибиторных рецепторов в дополнение к PD-1, таких как TIM3 (T-cell immunoglobulin mucin 3), LAG3 (lymphocyte activation gene 3), CTLA4 и BTLA (B and T lymphocyte attenuator), ассоциируется с развитием резистентности к анти-PD1-терапии [76].

Tim3 экспрессируется на поверхности активированных CD8+ Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1-го типа, макрофагов. Лигандом Tim3 является галектин 9. Повышение экспрессии Tim3 на поверхности TILs во время анти-PD-1-терапии является маркером развивающейся резистентности на моделях аденокарциномы легкого с мутациями EGFR T790M/L858R и KRAS. Совместная блокада Tim3 и PD-1 была эффективна на мышинных моделях аденокарциномы легкого с резистентностью к анти-PD-1-терапии [77].

TIGIT экспрессируется на поверхности Treg, CTLs, NK-клеток, его лигандами являются CD155 и CD112. TIGIT и его лиганды – CD155, CD112, а также молекулы-двойники с противоположными функциями – CD226, CD96 регулируют активность NK-и Т-клеток. Увеличение влияния CD155/CD112 и TIGIT приводит к ингибированию противоопухолевого иммунного ответа и может лежать в основе первичной резистентности к анти-PD-1-терапии [78].

Резистентность к анти-PD1-терапии может быть обусловлена секрецией иммуносупрессорных метабо-

литов. IDO (индол-амин-2,3-диоксигеназа) и IDO2, стимулируя катаболизм триптофана, супрессируют Т-клеточный иммунитет. Для многих опухолей человека характерен повышенный синтез IDO и IDO2, в частности вследствие инактивации опухолевого супрессора Bin1 (транскрипционный репрессор). Другим иммуносупрессорным метаболитом является аденозин. A2aR, лигандом которого является аденозин, ингибирует Т-клеточный ответ, способствуя экспрессии CD4+Т-клетками FOXP3, т.е. дифференцировке в Т-регуляторные клетки. После гибели клетки секретируют аденозин. В дополнение на Т-регуляторных клетках высокоэкспрессирован CD39, который конвертирует экстрацеллюлярный АТФ в АМФ, и CD73, конвертирующий АМФ в аденозин. Таким образом, взаимодействие A2aR с аденозином способствует дифференцировке Т-клеток в Т-регуляторные клетки, которые, в свою очередь, образуют самоамплифицирующую нишу в опухоли [79]. Повышенная экспрессия PD-1, ко-экспрессия множественных ингибиторных рецепторов и продукция иммуносупрессивных метаболитов оказывают влияние на чувствительность опухоли к анти-PD1-терапии. Кроме того, гетерогенность, присущая большинству опухолей, позволяет одновременно реализовываться множественным механизмам резистентности.

В то время как эффекторные CD8+Т-клетки продемонстрировали свою необходимость для эффективности анти-PD1-терапии, на основе результатов последних исследований можно сделать предположение, что Т-клетки памяти также важны для чувствительности опухоли к ингибиторам чекпойнтов. При сравнении опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов до и после анти-PD1-терапии было выявлено, что у чувствительных пациентов большую часть популяции Т-лимфоцитов занимала субпопуляция эффекторных клеток памяти CD8+Тem; в свою очередь, TILs резистентных пациентов содержали значительно меньшее количество Tem. Следовательно, индукция Т-клеток с фенотипом эффекторной памяти имеет важное значение для эффективности анти-PD1-терапии, а резистентность к анти-PD1-терапии ограничивает индукцию Т-клеток памяти [79].

Гиперэкспрессия PD-L1 коррелирует с усилением клинического ответа при анти-PD1-терапии в отношении PD1-рецепторов при различных злокачественных опухолях. Тем не менее клиническая эффективность ингибиторов PD-1 наблюдается в том числе у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1, но с гораздо меньшей частотой, чем при наличии экспрессии этого вида рецепторов [80].

Следует отметить, что применение цетуксимаба приводит к селекции опухолевых клеток в сторону снижения иммунозависимости в основном в группе ВПЧ-положительного рака с низкой экспрессией PD-L1, что снижает эффективности ниволумаба после терапии цетуксимабом [5].

На сегодняшний день основными предполагаемыми механизмами развития вторичной резистентности к ан-

ти-PD-1-терапии являются: дисфункция интерферонового пути в клетках опухоли (мутации в JAK1-2), мутации в β 2-микро-глобулине (B2M), экспрессия других иммунных чекпоинтов.

JAK/STAT сигнальный путь в настоящий момент считается одним из наиболее значимых путей, приводящих к пролиферации и дифференцировке клеток врожденного и приобретенного иммунитета. ИФН I и II типов являются активаторами этого сигнального пути. Семейство JAK-киназ включает JAK1, JAK2, JAK3, TYK2. После активации JAK1 и JAK2 происходят фосфорилирование и активация STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1), который в последующем образует гомодимер, транслоцируется в ядро и связывается с промоторами IRF (interferon responsive factor). Это приводит к повышению экспрессии множества генов, в том числе MHC-I, TAP1 (transporter associated with antigen processing 1). Снижение активности JAK/STAT-пути в клетках затрудняет антигенпрезентацию CD8+T-лимфоцитам, тем самым подавляя клеточный иммунный ответ [71].

Заключение

Проведенный анализ данных литературы позволяет выделить следующие факторы, потенциально связанные с резистентностью к терапии моноклональными антителами у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта:

1. Активация альтернативных рецепторных тирозинкиназ, включая молекулярные изменения (активирующие мутации, амплификации) в самих рецепторных тирозинкиназах. Для прогнозирования эффективности терапии цетуксимабом целесообразно проводить скрининг мутаций в генах ERBB2 и MET, а также оценку их транскрипционной активности.
2. Повышенная экспрессия генов лигандов рецепторов. Оценка уровня экспрессии генов лигандов HGF и TGF- α можно рекомендовать в качестве маркеров

резистентности к терапии моноклональными антителами.

3. Молекулярные изменения (мутации и амплификации) в нижележащих эффекторах рецепторных тирозинкиназ. Мутации и амплификации генов H-Ras, K-Ras, PIK3CA, PTEN, STAT, PIK3CA и DUSP6 можно рекомендовать в качестве маркеров резистентности к терапии моноклональными антителами. А оценку мутаций в генах BRAF, PTEN и STAT целесообразно проводить для определения эффективности (отсутствия резистентности) анти-PD1-терапии.
 4. Нарушение образования функциональных димеров рецепторов, повышение стабильности рецептора при взаимодействии с шапероном или транслокация рецептора в клеточное ядро. Для выявления больных с заведомой резистентностью к цетуксимабу необходимо провести определение уровня экспрессии HSP90 при отсутствии изменений в генах, перечисленных в пунктах 1–3.
 5. Молекулярные изменения в белках и кодирующих их генах, ответственных за регуляцию каскадов апоптоза, пролиферации и митоза, эпителиально-мезенхимального перехода, секрецию VEGF, противовоспалительных цитокинов, иммуносупрессорных метаболитов (IDO и IDO2). Определение мутаций в гене p53 и экспрессии генов Auroга-киназы A, c-Мус и E-кадгерина могут быть ценными прогностическими маркерами резистентности к цетуксимабу, также как определение экспрессии генов CCL4, IDO, WNT5A, VEGF, TGF, IL10, JAK1 и JAK2 может быть ценным прогностическим маркером резистентности к анти-PD1-терапии.
 6. Сформировавшиеся условия локальной (опухоловой) гипоксии. Определение маркера гипоксии пимонидазола и экспрессии HIF1 возможно использовать для оценки резистентности к терапии моноклональными антителами.
- Данные по исследованиям перечисленных выше предиктивных и прогностических маркеров необходимо учитывать при отборе больных плоскоклеточными опухолями языка и слизистой дна полости рта для применения моноклональных антител (цетуксимаба, пембролизумаба и ниволумаба).

Информация об авторах

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., проф., 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

Аза А. Льянова, 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 М. Франциянц, д. м. н., проф., руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Денис С. Кутилин, к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: fired2007@rambler.ru

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: rnoi@list.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-13-25

For citation: Vladimirova L. Yu., Lyanova A. A., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molecular mechanisms of resistance to monoclonal antibodies therapy patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):13-25 (In Russ.)

Molecular mechanisms of resistance to monoclonal antibody therapy in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity

L. Yu. Vladimirova, A. A. Lyanova, E. M. Frantsiyants, D. S. Kutilin, M. A. Engibaryan

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
For correspondence: rnioi@list.ru

Abstract: The review analyzes current data on the molecular mechanisms of resistance to monoclonal antibodies in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity. The mechanisms of resistance to monoclonal anti-ERBB and anti-PD1 antibodies and ways to overcome it are described in detail. The analysis made it possible to identify a number of factors that should be taken into account when assigning therapy with monoclonal antibodies: activation of alternative receptor tyrosine kinases, increased expression of receptor ligand genes, mutations in effectors and the receptor tyrosine kinases themselves, disruption of the formation of functional receptor dimers, changes in proteins and coding for them genes responsible for the regulation of cascades of apoptosis, mitosis, epithelial-mesenchymal transition, secretion of anti-inflammatory cytokines and immunosuppressive metabolites.

Keywords: squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity, monoclonal antibodies, resistance, ERBB receptors, mutations, lysosomal degradation, apoptosis, PD-1 receptor

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@aaanet.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 M. Frantsiyants, MD, DSc Med, Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Denis S. Kutilin, MD, PhD Biol, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: fired2007@rambler.ru

Marina A. Engibaryan, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, 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., Еремеева А. А., Матишов Д. Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика // Наука Юга России. 2013. Т. 9. №3. С. 7–14. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Eremeeva A. A., Matishov D. G. Analiz vstrechaemosti onkologicheskikh zabolevanii v Rostovskoi oblasti. Prostranstvenno-vremennaya statistika (Analysis of the occurrence of cancer in the Rostov region. Spatio-temporal statistics). *Nauka Yuga Rossii*. 2013. Vol. 9. No. 3. P. 7–14 (In Russ.)].
2. Мудунов А. М., Нариманов М. Н., Сафаров Д. А. Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи // Опухоли головы и шеи. 2017. Т. 7. №2. С. 99–105. [Mudunov A. M., Narimanov M. N., Safarov D. A. New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opuholi golovy i shei*. 2017. Vol. 7. No. 2. P. 99–105 (In Russ.)].

3. Global, regional, and national age – sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators. *The Lancet*. 2014. Vol. 385. No. 9963. P. 117-171.
4. Гельфанд И. М., Романов И. С., Минкин А. У. Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1–2cN0M0 // Опухоли головы и шеи. 2014. Т. 2. С. 33–36. [Gelfand I. M., Romanov I. S., Minkin A. U. Treatment policy for stages cT1–2cN0M0 oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei*. 2014. Vol. 2. P. 33–36 (In Russ.)].
5. Мудунов А. М. Ниволумаб в лечении рефрактерного рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Результаты клинического исследования III фазы CheckMate 141 // Опухоли головы и шеи. 2017. №3. С. 74–86. [Mudunov A. M. Nivolumab in the treatment of refractory recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The results of a phase III clinical trial (CheckMate 141). *Opukholi golovy i shei*. Vol. 3. P. 74–86 (In Russ.)].
6. Льянова А. А., Владимиров 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. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87. [Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies. *Zlokachestvennye opukholi* (Malignant Tumours). 2017. Vol. 7 (4). P. 77–87 (In Russ.)].
7. Поляновский О. Л., Лебеденко Е. Н., Деев С. М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител // Биохимия. 2012. Т. 77. Вып. 3. С. 289–311. [Polanovskiy O. L., Lebedenko E. N., Deyev S. M. ERBB oncogene proteins as targets for monoclonal antibodies. *Biochemistry* (Moscow). 2012. Vol. 77. No. 4. P. 289–311 (In Russ.)].
8. Zandberg D. P., Strome S. E. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2014. Vol. 50. P. 627–632.
9. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011. Vol. 480. P. 480–489.
10. Ferris R., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375 (19). P. 1856–1867.
11. Bauml J., Siewert T., Pfister D. G. et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after Cisplatin and Cetuximab failure in Head and Neck squamous cell carcinoma. ASCO Annual Meeting, Best of ASCO designation: 2016. *J. Clin. Oncol*. 2016. Vol. 34 (suppl). abstr 6011.
12. Jager M., Schoberth A., Ruf, P., Hess J., Lindhofer H. *Cancer Res*. 2009. Vol. 69. P. 4270-4276.
13. Sonnenblick A., Brohee S., Fumagalli D., Rothe F., Vincent D. et al. Integrative proteomic and gene expression analysis identify potential biomarkers for adjuvant trastuzumab resistance: analysis from the Fin-her phase III randomized trial. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (30). P. 30306–16.
14. Li R., Pourpak A., Morris S. W. *J. Med. Chem*. 2009. Vol. 27. P. 4981–5004.
15. Zuo Q., Shi M., Li L. et al. Development of cetuximab-resistant human nasopharyngeal carcinoma cell lines and mechanisms of drug resistance. *Biomed. Pharmacother*. 2010. Vol. 64. P. 550–558.
16. Riesterer O., Yang Q., Raju U. et al. Combination of anti-IGF-1R antibody A12 and ionizing radiation in upper respiratory tract cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011. Vol. 79. P. 1179–1187.
17. Quesnelle K. M., Grandis J. R. Dual kinase inhibition of EGFR and HER2 overcomes resistance to cetuximab in a novel in vivo model of acquired cetuximab resistance. *Clin. Cancer Res*. 2011. Vol. 17. P. 5935–5944.
18. Yonesaka K., Zejnullahu K., Okamoto I. et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci. Transl. Med*. 2011. Vol. 3. 99ra86.
19. Кутилин Д. С., Айрапетова Т. Г., Анистратов П. А., Пыльцин С. П., Лейман И. А. и др. Изменение относительной копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК у пациентов с аденокарциномой легкого // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017. №3–2 (195–192). С. 74–82. [Kutilin D. S., Airapetova T. G., Anistratov P. A., Pyltsin S. P., Leiman I. A. Relative copy number variation of genetic loci in the cell-free DNA in patients with lung adenocarcinoma. *Estestvennye nauki* (Natural Science). 2017. No. 3-2. P. 74–82 (In Russ.)].
20. Sierra J. R., Tsao M. S. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 2011. Vol. 3. P. S21 – S35.
21. Birkeland A. C., Swiecicki P. L., Brenner J. C., Shuman A. G. A review of drugs in development for the personalized treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2016. Vol. 1 (4). P. 379–385.
22. Liska D., Chen C. T., Bachleitner-Hofmann T. et al. HGF rescues colorectal cancer cells from EGFR inhibition via MET activation. *Clin. Cancer. Res*. 2011. Vol. 17. P. 472–482.

23. Tol J., Punt C. J. *Clin. Ther.* 2010. Vol. 32. P. 437–453.
24. Allegra C. J., Jessup J. M., Somerfield M. R., Hamilton S. R., Hammond E. H., Hayes D. F et al. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 2091–2096.
25. Christensen B. C., Moyer B. J., Avissar M. et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in the KRAS 3'UTR is associated with reduced survival in oral cancers. *Carcinogenesis*. 2009. Vol. 30. P. 1003–1007.
26. Rampias T., Giagini A., Matsuzaki H. et al. Genetic alterations in HRAS gene in relation to outcome and response to cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma. Paper presented at: ASCO Annual Meeting. June 1-5, 2012, Chicago.
27. Arkell R. S., Dickinson R. J., Squires M. et al. DUSP6/MKP-3 inactivates ERK1/2 but fails to bind and inactivate ERK5. *Cell Signal*. 2008. Vol. 20. P. 836–843.
28. Wong V. C., Chen H., Ko J. M. et al. Tumor suppressor dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) impairs cell invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) – associated phenotype. *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 130. P. 83–95.
29. Okudela K., Yazawa T., Woo T. et al. Down-regulation of DUSP6 expression in lung cancer: Its mechanism and potential role in carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 2009. Vol. 175. P. 867–881.
30. Oliveras-Ferraros C., Vazquez-Martin A., Cufi S. et al. Stem cell property epithelial-to-mesenchymal transition is a core transcriptional network for predicting cetuximab (Erbix) efficacy in KRAS wildtype tumor cells. *J. Cell. Biochem.* 2011. Vol. 112. P. 10–29.
31. Ligresti G., Militello L., Steelman L. S. et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: Role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle*. 2009. Vol. 8. P. 1352–1358.
32. Pedrero J. M., Carracedo D. G., Pinto C. M. et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 114. P. 242–248.
33. Rebutti M., Peixoto P., Dewitte A. et al. Mechanisms underlying resistance to cetuximab in the HNSCC cell line: Role of AKT inhibition in bypassing this resistance. *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 38. P. 189–200.
34. Mriouah J., Boura C., Pinel S. et al. Cellular response to cetuximab in PTEN-silenced head and neck squamous cell carcinoma cell line. *Int. J. Oncol.* 2010. Vol. 37. P. 1555–1563.
35. Nagata Y., Lan K. H., Zhou X. *Cancer Cell*. 2004. Vol. 6. P. 117–127.
36. Wheeler D. L., Iida M., Kruser T. J., Nechrebecki M. M., Dunn E. F. et al. *Cancer Biol. Ther.* 2009. Vol. 8. P. 696–703.
37. Kijima T., Niwa H., Steinman R. A. et al. STAT3 activation abrogates growth factor dependence and contributes to head and neck squamous cell carcinoma tumor growth in vivo. *Cell Growth Differ.* 2002. Vol. 13. P. 355–362.
38. Bonner J. A., Yang E. S., Trummel H. Q. et al. Inhibition of STAT-3 results in greater cetuximab sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 99. P. 339–343.
39. Onishi A., Chen Q., Humtsoe J. O. et al. STAT3 signaling is induced by intercellular adhesion in squamous cell carcinoma cells. *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314. P. 377–386.
40. Boehm A. L., Sen M., Seethala R. et al. Combined targeting of epidermal growth factor receptor, signal transducer and activator of transcription-3, and bcl-X (L) enhances antitumor effects in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 73. P. 1632–1642.
41. Hatakeyama H., Cheng H., Wirth P. et al. Regulation of heparin-binding EGF-like growth factor by miR-212 and acquired cetuximab-resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. e12702.
42. Tinhofer I., Klinghammer K., Weichert W. et al. Expression of amphiregulin and EGFRvIII affect outcome of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. P. 5197–5204.
43. Bedi A., Chang X., Noonan K. et al. Inhibition of TGF- β enhances the in vivo antitumor efficacy of EGF receptor-targeted therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2012. Vol. 11. P. 2429–2439.
44. Dempke W. C., Heinemann V. *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45. P. 1117–1128.
45. Sergina N. V., Rausch M., Wang D., Blair J., Hann B., Shokat K. M., Moasser M. M. *Nature*. 2007. Vol. 445. P. 437–441.
46. Wheeler D. L., Huang S., Kruser T. J., Nechrebecki M. M., Armstrong E. A. et al. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 3944–3956.
47. Hopper-Borge E. A., Nasto R. E., Ratushny V., Weiner L. M., Golemis E. A., Astsaturov I. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2009. Vol. 13. P. 339–362.
48. Hama T., Yuza Y., Suda T. et al. Functional mutation analysis of EGFR family genes and corresponding lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis*. 2012. Vol. 29. P. 19–25.
49. Wheeler S. E., Suzuki S., Thomas S. M. et al. Epidermal growth factor receptor variant III mediates head and neck cancer cell invasion via STAT3 activation. *Oncogene*. 2010. Vol. 29. P. 5135–5145.

50. Johns T. G., Adams T. E., Cochran J. R., Hall N. E., Hoyne P. A., Olsen M. J., Kim Y. S. et al. Identification of the epitope for the epidermal growth factor receptor-specific monoclonal antibody 806 reveals that it preferentially recognizes an untethered form of the receptor. *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 30375–30384.
51. Chau N. G., Perez-Ordóñez B., Zhang K. et al. The association between EGFR variant III, HPV, p16, c-MET, EGFR gene copy number and response to EGFR inhibitors in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Oncol.* 2011. Vol. 3. P. 11.
52. Chandarlapaty S., Scaltriti M., Angelini P., Ye Q., Guzman M., Hudis C. A. et al. *Oncogene.* 2010. Vol. 29. P. 325–334.
53. Lippardi G., Hartley J. A., Hochhauser D. EGFR nuclear translocation modulates DNA repair following cisplatin and ionizing radiation treatment. *Cancer Res.* 2011 Vol. 71. P. 1103–1114.
54. Hung L. Y., Tseng J. T., Lee Y. C. et al. Nuclear epidermal growth factor receptor (EGFR) interacts with signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) in activating Aurora-A gene expression. *Nucleic Acids Res.* 2008. Vol. 36. P. 4337–4351.
55. Hoshino M., Fukui H., Ono Y. et al. Nuclear expression of phosphorylated EGFR is associated with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Pathobiology.* 2007. Vol. 74. P. 15–21.
56. Lo H. W., Xia W., Wei Y. et al. Novel prognostic value of nuclear epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. P. 338–348.
57. Hoellein A., Pickhard A., von Keitz F. et al. Aurora kinase inhibition overcomes cetuximab resistance in squamous cell cancer of the head and neck. *Oncotarget.* 2011. Vol. 2. P. 599–609.
58. Wu C. C., Yu C. T., Chang G. C. et al. Aurora-A promotes gefitinib resistance via a NF- κ B signaling pathway in p53 knockdown lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 405. P. 168–172.
59. Huether A., Hopfner M., Baradari V. et al. EGFR blockade by cetuximab alone or as combination therapy for growth control of hepatocellular cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 70. P. 1568–1578.
60. Huang S., Benavente S., Armstrong E. A. et al. P53 modulates acquired resistance to EGFR inhibitors and radiation. *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. P. 7071–7079.
61. Holz C., Niehr F., Boyko M. et al. Epithelial-mesenchymal-transition induced by EGFR activation interferes with cell migration and response to irradiation and cetuximab in head and neck cancer cells. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 101. P. 158–164.
62. Cowling V. H., Cole M. D. E-cadherin repression contributes to c-Myc-induced epithelial cell transformation. *Oncogene.* 2007. Vol. 26. P. 3582–3586.
63. Thiery J. P. Epithelial – mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003. Vol. 15. P. 740–746.
64. Skvortsova I., Skvortsov S., Raju U. et al. Epithelial- to-mesenchymal transition and c-myc expression are the determinants of cetuximab-induced enhancement of squamous cell carcinoma radioresponse. *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 96. P. 108–115.
65. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: Significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26. P. 225–239.
66. Wouters A., Boeckx C., Vermorken J. B., Van den Weyngaert D., Peeters M., Lardon F. The intriguing interplay between therapies targeting the epidermal growth factor receptor, the hypoxic micro environment and hypoxia-inducible factors. *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 19. P. 907–917.
67. Wang X., Schneider A. HIF-2-mediated activation of the epidermal growth factor receptor potentiates head and neck cancer cell migration in response to hypoxia. *Carcinogenesis.* 2010. Vol. 31. P. 1202–1210.
68. Hoogsteen I. J., Marres H. A., van den Hoogen F. J. et al. Expression of EGFR under tumor hypoxia: Identification of a subpopulation of tumor cells responsible for aggressiveness and treatment resistance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 84. P. 807–814.
69. Lu H., Liang K., Lu Y. et al. The anti-EGFR antibody cetuximab sensitizes human head and neck squamous cell carcinoma cells to radiation in part through inhibiting radiation-induced upregulation of HIF-1. *Cancer Lett.* 2012. Vol. 322. P. 78–85.
70. Beyer I., Li Z., Persson J., Liu Y., van Rensburg R., Yumul R., Zhang X. B., Hung M. C., Lieber A. *Mol. Ther.* 2011. Vol. 19. P. 479–489.
71. Жуликов Я. А., Самойленко И. В., Демидов Л. В. Механизмы резистентности метастатической меланомы кожи к анти-PD-1 терапии // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т. 17. № 1. С. 34–46. [Zhulikov Ya. A., Samoylenko I. V., Demidov L. V. Mechanisms of resistance to anti-PD-1 therapy in metastatic cutaneous melanoma. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* 2018. Vol. 17. No. 1. P. 34–46 (In Russ.).]
72. Саяпина М. С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7 (2). С. 94–99. [Sayapina M. S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Zlokachestvennye opukholi* (Malignant Tumours). 2017. Vol. 7 (2). P. 94–99 (In Russ.).]

73. Dempke W. C. M., Fenchel K., Uciechowski P., Dale S. P. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment – the more the better? *Eur. J. Cancer*. 2017. Vol. 74. P. 55–72.
74. Ramos R. N., Piaggio E., Romano E. Mechanisms of resistance to immune checkpoint antibodies. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. DOI: 10.1007/164_2017_11. PMID: 28315073.
75. Hugo W., Zaretsky J. M., Sun L. et al. Genomic and transcriptomic features of response to Anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell*. 2016. Vol. 165 (1). P. 35–44.
76. Thommen D. S. et al. Progression of Lung Cancer Is Associated with Increased Dysfunction of T Cells Defined by Coexpression of Multiple Inhibitory Receptors. *Cancer Immunol. Res.* 2015. Vol. 3. No. 12. P. 344–355.
77. Koyama S., Akbay E. A., Li Y. Y. et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 10501.
78. Kurtulus S., Sakuishi K., Ngiow S. F. et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125 (11). P. 4053–4062.
79. Ribas A. et al. PD-1 Blockade Expands Intratumoral Memory T Cells. *Cancer Immunol. Res.* 2016. Vol. 4. No. 3. P. 194–203.
80. Garon E. B., Rizvi N. A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372 (21). P. 2018–2028.

Цитирование: Волкова М. И. Взгляд онколога на результаты исследования CARMENA. Письмо в редакцию // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):26-29

Взгляд онколога на результаты исследования CARMENA. Письмо в редакцию

М. И. Волкова

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

Резюме: Недавно опубликованные результаты исследования CARMENA ставят под сомнение целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии больным диссеминированным раком почки, являющимся кандидатами для таргетной антиангиогенной терапии. Статья посвящена критическому анализу протокола CARMENA и сопоставлению полученных результатов с ранее опубликованными данными. На основании имеющихся сведений сделан вывод о сохранении необходимости выполнения циторедуктивных операций тщательно отобранным больным.

Ключевые слова: диссеминированный почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, исследование CARMENA

В течение двух десятилетий циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) в комбинации с лекарственной терапией оставалась стандартом лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР), обеспечивая преимущество общей выживаемости (ОВ) по сравнению с системной цитокиновой и таргетной терапией, по данным двух рандомизированных [1, 2] и нескольких крупных ретроспективных исследований [3, 4]. Недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования III фазы CARMENA подвергли серьезному сомнению необходимость выполнения цНЭ больным мПКР, являющимся кандидатами для системной терапии антиангиогенными препаратами, и способны повлиять на существующие рекомендации относительно тактики лечения данной категории пациентов [5].

В исследование CARMENA было включено 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по шкале Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на выполнение цНЭ с последующей терапией сунитинибом ($n=226$) или терапией сунитинибом в стандартном режиме ($n=224$). При медиане наблюдения 50,9 мес. медианы ОВ в группах составили 13,9 и 18,4 мес. соответственно (отношение рисков смерти (HR) 0,89; 95% доверительные интервалы (CI) 0,71–1,10). Значимых различий беспрогрессивной (БПВ) выживаемости и частоты объективных ответов (ЧОО) между оперированными и неоперированными пациентами не выявлено [5].

Полученные данные кардинально противоречат результатам ретроспективного исследования National Cancer Data Base Study, включившего данные 15 390 больных мПКР, получавших таргетную терапию, в том числе 5 374 (35%) пациентов, подвергнутых цНЭ. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения оказалась достоверно выше, чем у больных, получавших только системное ле-

чение (17,1 и 7,7 мес. соответственно, $p<0,001$) [3]. Ретроспективный анализ данных 1 658 больных с синхронными метастазами ПКР, выполненный International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), продемонстрировал преимущество медианы ОВ 982 пациентов, подвергнутых цНЭ с последующей таргетной терапией, по сравнению с 676 больными, получавшими только таргетную терапию (20,6 и 9,5 мес. соответственно, $p<0,0001$). При этом цНЭ достоверно увеличивала ОВ только у пациентов, имевших ≤ 4 факторов риска IMDC [4].

Чем же вызван столь серьезный дисбаланс результатов проспективного и ретроспективных исследований? Статистическая гипотеза исследования CARMENA рассчитывалась исходя из дизайна non-inferiority и предполагала получение доказательств, что терапия сунитинибом обеспечивает ОВ, не уступающую результатам цНЭ с последующим назначением сунитиниба, с очень высокой верхней границей CI для HR смерти в группах, составляющей 1,2. Для стратификации пациентов по группам риска в протоколе использовалась единственная существовавшая на тот момент шкала MSKCC, разработанная для больных мПКР, получающих цитокины [6], и отличающаяся от валидированной классификации IMDC, применимой для пациентов, получающих таргетную терапию [4]. В когорте исследования CARMENA 43% больных относились к группе плохого прогноза MSKCC, для которой на момент инициации исследования препаратом выбора являлся темсиролимус [4]. Однако авторами протокола в качестве таргетного агента был выбран сунитиниб.

Набор пациентов в клинический протокол вызывает недоумение: за 8 лет 79 центров включили в исследование только 450 из 576 запланированных больных (0,7 пациента в год) [5]. При этом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за тот же период времени цНЭ была выполнена 201 боль-

ному (25 пациентов в год). Медленный набор больных может являться косвенным свидетельством отказа от включения в исследование CARMENA «идеальных» кандидатов для хирургического лечения, что могло повлиять на полученные результаты.

В исследовании CARMENA, так же как и в абсолютном большинстве лекарственных протоколов, пациенты группируются по шкалам, разработанным для прогноза эффекта медикаментозного лечения, в то время как в хирургических протоколах должна производиться стратификация больных по хирургическим критериям, информация о которых в публикации практически отсутствует (инвазия соседних органов опухолью, опухолевый венозный тромбоз). Однако обращает на себя внимание существенно более высокая частота категорий Т3–4 в группе комбинированного лечения по сравнению с пациентами, получавшими только сунитиниб (70,1 и 51,0% соответственно) [5]. В связи с этим невозможно утверждать, что выборка пациентов являлась истинно однородной.

В исследовании не была предусмотрена унификация объема и оценка качества хирургического вмешательства. В связи с этим отсутствуют данные относительно выполнения лимфодиссекций, а также доли циторедукции во время цНЭ. Тем не менее очевидно, что различия качества циторедуктивных операций в центрах с разным опытом выполнения цНЭ могут быть глобальными и способны влиять на прогноз. В исследовании Cleveland Clinic было показано, что чем больше объем удаляемой опухоли, тем выше БПВ больных мПКР, получающих антиангиогенную таргетную терапию [7]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=1333), полное удаление первичной опухоли с забрюшинными метастазами является независимым фактором благоприятного прогноза общей выживаемости больных мПКР, подвергнутых цНЭ перед системным лечением [неопубликованные данные].

В исследовании CARMENA лечебный протокол согласно группе рандомизации не был соблюден в 23,3% случаев: в группе комбинированного лечения 16 (7,1%) пациентов не были оперированы и 40 (17,7%) больных не получили сунитиниб; в группе таргетной терапии 38 (17%) пациентов были подвергнуты цНЭ и 11 (4,9%) больных не получили терапию сунитинибом. Однако запланированный промежуточный анализ ОВ проводился «по намерению лечить», т.е. согласно группе рандомизации, а не в соответствии с реальной лечебной тактикой. При этом 95% CI для HR смерти включали единицу как во всей когорте пациентов (HR 0,89 (95% CI: 0,71–1,10)), так и в подгруппах промежуточного (HR 0,92 (95% CI: 0,68–1,24)) и плохого прогноза MSKCC (HR 0,86 (95% CI: 0,62–1,17)) [5].

В недавних рандомизированных исследованиях эффективности новых лекарственных препаратов при мПКР с использованием сунитиниба в группах контроля у больных групп промежуточного и плохого (~20%) прогноза после цНЭ у ~75% пациентов результаты терапии сунитинибом

оказались намного лучше, чем в протоколе CARMENA; медиана ОВ у больных, получавших сунитиниб, колебалась от 21,8 до 26 мес. [8, 9]. Показатели ОВ в группе комбинированного лечения CARMENA (13,9 мес.) гораздо ближе к результатам, полученным в исследовании IMDC для пациентов с 3–5 факторами риска, подвергнутых цНЭ с последующей таргетной терапией (15,9–2,8 мес.) [4]. В связи с этим можно предположить, что результаты CARMENA скорее отражают характеристику пациентов, включенных в группы комбинированного лечения и сунитиниба, чем несостоятельность цНЭ как метода лечения мПКР.

Клинические преимущества цНЭ очевидны и включают уменьшение интенсивности клинических проявлений заболевания (боль, гематурия, паранеопластические синдромы), профилактику осложнений, угрожающих жизни (кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии фрагментами опухолевого тромба), улучшение условий для проведения системной терапии, а также возможность спонтанной регрессии метастазов в легкие у 1% пациентов.

При отборе кандидатов для цНЭ необходимо принимать во внимание факторы риска операционных осложнений, летальности и ОВ. В серии наблюдений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина факторами риска развития осложнений цНЭ 3–4 степеней тяжести по шкале Клавье-Диндо являлись опухолевый венозный тромбоз, категория cN+ и множественные метастазы, факторами риска госпитальной летальности – возраст старше 60 лет, опухолевый венозный тромбоз и категория cN+ [неопубликованные данные]. Прогностические шкалы ОВ, разработанные разными исследовательскими группами, существенно различаются. Так, неблагоприятные прогностические факторы ОВ, выделенные MSKCC, включают симптомы метастазов, концентрации лактатдегидрогеназы и альбумина, категории cT>T3a и cN+, метастазы в печень и медиастинальные лимфоузлы [10]. Факторами риска IMDC являются соматический статус, время до лечения, уровень гемоглобина, концентрация скорректированного по альбумину кальция, количество нейтрофилов и тромбоцитов [4]. В нашей серии наблюдений в качестве независимых факторов риска смерти выделены соматический статус, метастазы в кости и нерегионарные лимфоузлы [11]. Выраженные различия прогностических шкал свидетельствуют о необходимости их валидации и приведения в соответствие с характеристиками популяции пациентов в каждом клиническом центре.

Кандидатами для цНЭ должны являться больные мПКР с минимальным количеством факторов риска (меньше 4 факторов риска IMDC или меньше пограничного количества факторов риска по внутренней номограмме), удовлетворительными соматическим статусом и органами функциями, отсутствием бурного прогрессирования и ограниченной распространенностью опухолевого процесса, т.е. с технически удалимой первичной опухолью и отсутствием метастазов, приводящих к органной недо-

статочности III–IV степени. Больным, не соответствующим этим критериям, но способным перенести операцию, цНЭ может быть предложена только в случае наличия симптомов и/или высокого риска осложнений со стороны первичной опухоли. Количество факторов риска выше пограничного значения по локальным шкалам или более 3 факторов риска IMDC, неудаляемые метастазы, угрожающие жизни или приводящие к тяжелой органной недостаточности, бурное прогрессирование опухолевого процесса и высокий операционный риск должны рассматриваться как противопоказание к цНЭ.

Таким образом, цНЭ не сдает позиций в лечении мПКР. На наш взгляд, результаты протокола CARMENA свидетельствуют о том, что цНЭ не ухудшает БПВ и ОВ

при проведении терапии сунитинибом, и подтверждают отсутствие увеличения выживаемости у больных группы плохого прогноза. Исследование показало, что 17% больных является кандидатами для цНЭ по жизненным показаниям. Ретроспективные данные свидетельствуют об увеличении ОВ отобранных для цНЭ больных. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Это подчеркивает необходимость разработки и использования прогностических шкал для отбора пациентов. Хирургическое лечение должно выполняться качественно, при этом во время операции следует стремиться полностью удалить первичную опухоль и регионарные метастазы.

Информация об авторах

Мария И. Волкова, д. м. н., в. н. с. урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, email: mivolkova@rambler.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-26-29

For citation: Volkova M.I. Oncourologist's opinion on the results of the CARMENA study. Letter to the editors. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):26-29 (In Russ.)

Oncourologist's opinion on the results of the CARMENA study. Letter to the editors

M.I. Volkova

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

Abstract: Recently published results of CARMENA study seem to eliminate cytoreductive nephrectomy from current recommendations on the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients who are candidates for targeted antiangiogenic therapy. The article is devoted to the critical analysis of the CARMENA trial and review of previously published data. Taking into account available data cytoreductive nephrectomy should be still performed in carefully selected patients.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, CARMENA study

Information about the authors

Maria I. Volkova, MD, PhD Med, Leading Researcher, Urological Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, email: mivolkova@rambler.ru

Литература • References

1. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1655–1659.
2. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Puijk L., Sylvester R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 966–970.

3. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34(27). P. 3267–75.
4. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* 2014. Vol. 66(4). P. 704–710.
5. Mejean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. P. 417–427.
6. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2530–40.
7. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor targeted therapy. *BJU International.* 2010. Vol. 106. Issue 9. P. 1266–1269.
8. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378(14). P. 1277–1290.
9. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35(6). P. 591–597.
10. Manley B., Tennenbaum D.M., Vertosick E.A. et al. The Difficulty in Selecting Patients for Cytoreductive Nephrectomy: An Evaluation of Previously Described Predictive Models. *J. Urol. Oncol.* 2017. Vol. 35(1). P. 35.e1–35.e5.
11. Климов А.В., Волкова М.И., Широкопад В.И., Калинин С.А., Петерс М.В., Матвеев В.Б. Паллиативная нефрэктомия до таргетной терапии у больных диссеминированным раком почки // Онкоурология. 2015. Т. 11(3). С. 24–33. [Klimov A.V., Volkova M.I., Shirokorad V.I., Kalinin S.A., Peters M.V., Matveev V.B. Palliativnaya nefrektomiya do targetnoi terapii u bol'nykh disseminirovannym rakom pochki (Palliative nephrectomy before targeted therapy in patients with disseminated kidney cancer). *Onkourologiya.* Vol. 11(3). P. 24–33 (In Russ.).]

Цитирование: Шогенов М. С., Давыдов М. М., Аллахвердиев А. К., Филатов А. А., Чекини А. К. и др. Влияние предоперационной химиолучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений у больных раком грудного отдела пищевода // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):30-36

Влияние предоперационной химиолучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений у больных раком грудного отдела пищевода

М. С. Шогенов, М. М. Давыдов, А. К. Аллахвердиев, А. А. Филатов, А. К. Чекини, П. И. Ахмедов, М. В. Серебрянская, И. А. Дадыев, В. А. Григоренко, П. Б. Назлиев, О. А. Малихова, А. А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: myrik_shogenov@mail.ru

Реферат: Целью данного исследования стала оценка влияния химиолучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений и летальность у больных раком грудного отдела пищевода.

В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода, стадией опухолевого процесса cT3-4aNO-3MO, локализацией опухоли в грудном отделе пищевода. Пациенты были разделены на две группы: основную (n=26), в которой проводилось комплексное лечение, и контрольную (n=30), где было проведено только хирургическое лечение.

Предоперационное химиолучевое лечение предполагало два курса ПХТ с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ) с СОД 44-46 Гр на фоне еженедельного проведения ПХТ. Хирургическое вмешательство выполнялось в объеме субтотальной резекции пищевода с интраплевральной пластикой широким желудочным стеблем. R0-резекции выполнены 24 (92,3%) пациентам основной группы и 26 (86,7%) – контрольной группы.

При оценке послеоперационных осложнений было выявлено, что в группе больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию, терапевтические осложнения наблюдались у 17 (65%) больных, в контрольной группе – у 18 (60%). Частота хирургических осложнений была незначительно выше в группе комплексного лечения и составила 26,92% против 20% в группе хирургического лечения.

Летальный исход в послеоперационном периоде наблюдался у одного пациента, в группе комплексного лечения, что составило 3,84%. Причиной смерти стал сепсис и развитие полиорганной недостаточности. В группе хирургического лечения летальных исходов не отмечено.

Ключевые слова: местнораспространенный рак пищевода, комплексное лечение рака пищевода, индукционная химиотерапия, послеоперационные осложнения

Материалы и методы

В данное исследование, являющееся проспективным, вошло 56 пациентов с морфологически подтвержденным плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода, включенных в клиническое испытание и получивших лечение с 2012 г. по март 2017 г. в хирургическом отделении торакабдоминальной онкологии и отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, – ранее не леченные по поводу основного заболевания с распространенностью опухолевого процесса с T3-4aNO-3MO.

Из 56 больных раком пищевода (РП), включенных в исследование, мужчин было 40 (71,5%), женщин – 16 (28,6%). Средний возраст составил 59,8±9,23 лет.

Все пациенты были разделены на две группы: основную (n=26), куда вошли больные, перенесшие комплексное лечение, и контрольную (n=30), где пациенты получили только хирургическое лечение. В исследование не вклю-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Основная группа, n	Контрольная группа, n	Всего, n
Верхнегрудной отдел	1 (3,84%)	0 (0%)	1 (1,78%)
Среднегрудной отдел	1 (3,84%)	3 (10%)	4 (7,14%)
Нижнегрудной отдел	13 (50%)	14 (46,66%)	27 (48,21%)
Верхне-среднегрудной отдел	5 (19,25%)	2 (6,66%)	7 (12,5%)
Средне-нижнегрудной отдел	6 (23,07%)	11 (36,66%)	17 (30,35%)

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Стадия	Первичная опухоль	Регионарные л/у	Отдаленные метастазы	Группа ХЛТ, n	Группа ХЛ, n
IB	T2	N0	M0	0	4 (13,33%)
IIA	T3	N0	M0	2 (7,69%)	3 (10%)
IIIB	T1,2	N1	M0	6 (23,07%)	5 (16,66%)
IIIA	T4a	N0	M0	7 (26,92%)	11 (36,66%)
	T3	N1			
	T1,2	N2			
IIIB	T3	N2	M0	7 (26,92%)	4 (13,33%)
IIIC	T4a	N1, 2 любая N	M0	2 (7,69%)	3 (10%)
	T4b		M0		
	любая T		M0		
IV	любая T	любая N	M1	2 (7,69%)	0

чали пациентов с первично-множественными опухолями, со статусом ECOG > 2, а также больных с выраженными сопутствующими функциональными заболеваниями, препятствующими проведению химиолучевой терапии (ХЛТ) и хирургическому вмешательству.

Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли в сравниваемых группах, а так же по клинической стадии заболевания представлено в табл. 1, 2.

Всем пациентам, включенным в группу комплексного лечения, на первом этапе было проведено два курса индукционной полихимиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² 1-й день; цисплатин 75 мг/м² 1-й день; лейковорин 50 мг 1–3-й дни; 5-фторурацил 425 мг/м² струйно 1–3-й дни или вместо лейковорина и 5-фторурацила – капецитабин 1500 мг/м² (1–14-й дни) каждые три недели. После химиотерапии проводилась химиолучевая терапия. Лечение осуществляли на линейных ускорителях электронов с использованием энергии фотонного пучка 6–18 МэВ. Разовая очаговая доза составляла 2,0 Гр, суммарная очаговая доза для предоперационного курса – 44,0–46,0 Гр. В объеме облучения включали первичную опухоль, лимфатические узлы средостения, парагастральные и шейно-надключичные лимфатические узлы. На фоне проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) всем пациентам выполнялось 4–5 еженедельных введений химиотерапии (паклитаксел 50 мг/м², карбоплатин AUC2). Оперативному лечению были подвергнуты все 56 пациентов, включенных в исследование.

На сегодняшний день стандартом хирургического лечения рака грудного отдела пищевода является субтотальная его резекция или экстирпация с выполнением 2- или 3-зональной лимфодиссекции. При использовании эндоскопических методик объем выполняемого хирургического вмешательства также не должен меняться.

Операция в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудка или сегментом толстой кишки выполнена всем 56 пациентам, включенным в данное исследование. Пациенты группы комплекс-

ного лечения оперировались в сроки от 4 до 8 недель после окончания предоперационного лечения.

Статистические расчеты проводили с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA).

Результаты

У всех пациентов (n=56), включенных в клиническое исследование, опухоль была потенциально резектабельной. Кроме того, всем больным была выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой. Большинству пациентов (n=25 в основной и n=29 в контрольной группах) была выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой из комбинированного лапаротомного и правого торакотомного доступов (операция типа Льюиса). У одного пациента основной группы была выполнена операция с использованием лапароскопии + торакокопии с формированием анастомоза на шее. У одного больного контрольной группы операция выполнена из лапаротомного и торакоскопического доступа справа с формированием внутривисцерального анастомоза. Желудок в качестве пластического материала был использован у 54 пациентов (96,4%). Двум пациентам в качестве пластического материала применялась левая половина ободочной кишки. У одного пациента выбор пластики был обусловлен наличием в анамнезе дистальной резекции желудка по поводу язвенной болезни. У другой пациентки выполнение толстокишечной пластики диктовалось необходимостью выполнения экстирпации пищевода и формированием анастомоза с глоткой. Формирование пищеводно-желудочного и пищеводно-толстокишечного анастомозов (n=55) производили по методике М.И. Давыдова, и только у одного пациента анастомоз был сформирован с использованием циркулярного сшивающего аппарата.

Как видно из табл. 3, радикальные резекции (R0) удалось выполнить 24 (92,31%) пациентам основной группы и 26 (86,66%) – контрольной группы. Микроскопические проявления опухоли в проксимальном крае резекции

Таблица 3. Радикальность хирургического вмешательства

Резектабельность	Группа ХЛТ, n	Группа ХЛ, n	p
R0	24 (92,31%)	26 (86,66%)	>0,05
R1	2 (7,69%)	2 (6,66%)	>0,05
R2	0 (0%)	2 (6,66%)	<0,05

(R1) выявлены у двух больных основной группы (7,69%) и у двух – контрольной группы (6,66%). Операция в паллиативном варианте с оставлением макроскопических проявлений опухоли выполнена у двух пациентов контрольной группы, что составило 6,66%.

Послеоперационные осложнения в двух группах были разделены на терапевтические и хирургические.

1. Терапевтические осложнения: не связаны с особенностями хирургического вмешательства и лечатся консервативно.

2. Хирургические осложнения: обусловлены особенностями оперативного вмешательства и зачастую предусматривают применение хирургических методов коррекции.

В группе больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию, терапевтические осложнения развились у 17 (65%) пациентов против 18 (60%) в контрольной группе ($p>0,05$).

Согласно литературным данным, респираторные осложнения занимают значительное место в структуре всех осложнений в послеоперационном периоде. Наиболее значимыми факторами риска развития легочных осложнений являются наличие хронической легочной патологии и нарушение биомеханики дыхания, к чему приводят оперативные вмешательства, проводимые включенным в исследование пациентам. Многие механизмы нарушения дыхания, запускаемые во время операции, персистируют в течение различного по длительности периода времени после операции. В большинстве случаев осложнения со стороны дыхательной системы можно рассматривать как продолжение физиологических нарушений функции дыхания, инициированных на операционном столе.

В нашем исследовании у больных группы химиолучевой терапии в послеоперационном периоде наиболее частыми среди респираторных осложнений были: пневмония, зарегистрированная у 6 (26,07%) больных; двусторонняя нижнедолевая пневмония, диагностированная у 2 (7,69%) пациентов; острый респираторный дистресс-синдром – у 2 (7,69%) больных и у 4 (15,38%) пациентов выявлен гнойный бронхит, требующий неоднократной эндоскопической санации. Таким образом, общая частота респираторных осложнений в группе с комбинированным лечением составила 57,6%.

В группе с только хирургическим лечением частота респираторных осложнений составила 46,66% (14/26). Пневмония наблюдалась у 6 (20%) пациентов, респираторный дистресс-синдром – у 1 (3,33%), отек легких – у 2 (6,6%) и гнойный бронхит – у 2 (6,6%) больных.

Частота развития респираторных осложнений несколько выше в группе комплексного лечения, однако различия недостоверны ($p>0,05$).

Вторыми по частоте развития среди терапевтических осложнений являются сердечно-сосудистые нарушения. В основной группе сердечная недостаточность развилась у 2 (7,69%) пациентов. У 9 (34,6%) пациентов нестабильная гемодинамика вызвала необходимость применения кардиовазотоников в раннем послеоперационном периоде. У 5 (19,23%) больных в первые дни после оперативного вмешательства наблюдались различные нарушения сердечного ритма.

В контрольной группе сердечная недостаточность выявлена у 3 (10%) пациентов, аритмии различного генеза – у 6 (20%). В связи с нестабильной гемодинамикой в раннем послеоперационном периоде необходимость применения кардиовазотоников возникла у 10 (33,3%) пациентов.

Таким образом, частота сердечно-сосудистых осложнений в группе ХЛТ составила 34,6% (9/26), в контрольной группе – 33,3% (10/30). Несмотря на несколько большую частоту кардиоваскулярных осложнений в группе комплексного лечения, разница статистически недостоверна ($p>0,05$).

Структура терапевтических осложнений в послеоперационном периоде среди пациентов контрольной и основной групп приведена в табл. 4.

Частота хирургических осложнений была незначительно выше в группе комплексного лечения и составила 7 (26,92%) против 6 (20%) в группе хирургического лечения ($p>0,05$).

Осложнений в виде несостоятельности анастомоза и перфорации трансплантата в обеих группах не наблюдалось. Послеоперационный панкреатит развился у одного

Таблица 4. Структура терапевтических осложнений в основной и контрольной группах

Осложнение	Основная группа, n=26	Контрольная группа, n=30
Респираторные осложнения	15 (57,6%)	14 (46,66%)
Пневмония	6 (26,07%)	6 (20%)
Гнойный бронхит	4 (15,38%)	2 (6,6%)
Отек легких	1 (3,84%)	2 (6,6%)
РДС	2 (7,69%)	1 (3,33%)
Сердечно-сосудистые осложнения	9 (34,6%)	10 (33,3%)
Нарушение сердечного ритма	5 (19,23%)	6 (20%)
Асистолия	1 (3,84%)	0
Нестабильная гемодинамика	9 (34,6%)	10 (33,3%)
Сердечная недостаточность	2 (7,69%)	3 (10%)
ОПН	1 (3,84%)	0
Сепсис	1 (3,84%)	0
Тромбоз вен нижних конечностей	4 (15,38%)	3 (10%)
Всего	17 (65%)	18 (60%)

Таблица 5. Структура хирургических осложнений и летальность в основной и контрольной группах

Осложнение	Основная группа, n= 26	Контрольная группа, n= 30
Хирургические осложнения	7 (26,92%)	6 (20%)
П/о кровотечение	2 (7,69%)	0
Кишечная непроходимость	0	1 (3,33%)
Несостоятельность анастомоза	0	0
Панкреатит	1 (3,84%)	1 (3,33%)
Парез возвратных нервов	2 (7,69%)	2 (6,66%)
Спонтанный пневмоторакс	0	1 (3,33%)
Пилороспазм	0	1 (3,33%)
Нагноение послеоперационной раны	1 (3,84%)	0
Сепсис	1 (3,84%)	0
Повторная операция	2 (7,69%)	2 (6,66%)
Смертность	1 (3,84%)	0

пациента из основной группы и у одного – из контрольной. Парез гортани, связанный с травмой возвратного гортанного нерва, во время операции развился у двух пациентов основной группы и у двух – контрольной. У одного пациента из группы хирургического лечения в послеоперационном периоде развилась клиника пилороспазма, явления которого купировались самостоятельно в течение двух недель после операции. У одного пациента из группы комплексного лечения имело место нагноение послеоперационной лапаротомной раны, купированное в течение 10 дней после адекватной санации и дренирования.

Необходимость в выполнении повторных операций возникла у двух пациентов основной группы и двух пациентов – контрольной. В группе только хирургического лечения причиной послужили: развитие ранней послеоперационной спаечной тонкокишечной непроходимости; спонтанный пневмоторакс на фоне разрыва легочной буллы. В группе комплексного лечения один пациент оперирован по поводу внутрибрюшного кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Также у одного пациента из группы ХЛТ в мочевом пузыре в результате ятрогенного повреждения при катетеризации в послеоперационном периоде сформировалась гематома объемом около 100 мл, потребовавшая выполнения цистоскопии и санации мочевого пузыря (табл. 5).

Летальный исход в послеоперационном периоде наблюдался у одного пациента группы комплексного лечения, что составило 3,84%. Причиной смерти стал сепсис и развитие полиорганной недостаточности. В группе хирургического лечения летальных исходов не наблюдалось.

Обсуждение

Положительное влияние предоперационной ХЛТ на выживаемость больных плоскоклеточным раком пищевода уже не подвергается сомнению, однако все чаще встреча-

ются противоречивые литературные данные относительно влияния этого агрессивного метода лечения на послеоперационные осложнения.

В исследовании М. Морита (M. Morita) с соавторами в группе ХЛТ послеоперационные осложнения возникли в 41,8% случаев, в группе только хирургического лечения (ХЛ) – в 26,1% ($p < 0,01$). Развитие легочных осложнений наблюдали у 16,0% больных в группе пациентов ХЛТ и у 10,0% пациентов в группе хирургического лечения ($p < 0,05$). Несостоятельность анастомоза также чаще возникала в группе ХЛТ (27,9%), чем в группе ХЛ (16,5%, $p < 0,01$). Что касается госпитальной смертности, то достоверных различий в обеих группах пациентов выявлено не было: по 3,5% пациентов в каждой из групп [1].

В исследовании Ф. Йошинори (F. Yoshinori) с соавторами проведен анализ влияния предоперационной ХЛТ на непосредственные результаты у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. 85 пациентов были разделены на две группы (ХЛТ – 51, ХЛ – 34 пациента). Все больные были прооперированы в объеме трансторакальной резекции пищевода с одномоментной пластикой, при необходимости – формированием анастомоза на шее. Частота развития несостоятельности анастомоза в группе комбинированного лечения оказалась ниже и наблюдалась у 4 пациентов (7,5%) против 8 (25%) с монотерапией ($p = 0,027$). Госпитальная смертность составила 1,9% в группе ХЛТ и 8,3% в группе ХЛ соответственно [2].

Довольно интересными являются результаты метаанализа, проведенного Ф. Фиорция (F. Fiorica) с соавторами на основе шести рандомизированных исследований, включающих 706 пациентов, где проводилась оценка послеоперационных осложнений у больных, получивших комплексное и хирургическое лечение по поводу рака пищевода. Из всей группы больных 348 пациентам проводилась предоперационная ХЛТ, где общее количество послеоперационных осложнений составило 39,4% (137/348). Практически аналогичная частота послеоперационных осложнений диагностирована в группе пациентов после чисто хирургического лечения – 34,3% (123/358). Самыми частыми осложнениями были: нарушение функции легких (19,9%), сердечная недостаточность (6,9%) и несостоятельность анастомоза (6,9%) [3].

Метаанализ, проведенный В. Кидане (B. Kidane) с коллегами в исследовании роли предоперационной химиотерапии в лечении больных с резектабельной карциномой пищевода, включал в себя 13 рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 2362. Все пациенты также были разделены на две группы: I группа – пациенты с предоперационной ХЛТ + операция, II группа – пациенты после хирургического лечения. В качестве осложнений рассматривали: несостоятельность анастомоза, легочные осложнения, сердечные осложнения, инфекционные (частота их возникновения представлена в виде сводных табл. 6, 7, 8) [4].

Таблица 6. Частота возникновения несостоятельности анастомоза в исследуемых группах пациентов

Исследование	ХЛТ + эзофагэктомия	Эзофагэктомия
Roth 1988	1/19	3/20
Nygaard 1992	3/56	2/50
Law 1997	3/74	0/73
Baba 2000	5/21	6/21
Wang 2001	0/50	0/50
Ancona 2001	2/48	1/48
MRC Allum 2009	23/400	26/402
Boonstra 2011	8/85	9/84
Всего	45/753	47/748

Таблица 7. Частота возникновения сердечных осложнений в исследуемых группах пациентов

Исследование	ХЛТ + эзофагэктомия	Эзофагэктомия
Law 1997	20/74	18/73
Wang 2001	2/50	1/50
Ancona 2001	1/48	2/48
MRC Allum 2009	14/400	15/402
Boonstra 2011	3/85	3/84
Всего	40/657	39/657

Таблица 8. Частота возникновения инфекционных осложнений в исследуемых группах пациентов

Исследование	ХЛТ + эзофагэктомия	Эзофагэктомия
Roth 1988	1/19	3/20
Law 1997	4/747/73	7/73
Wang 2001	0/50	0/50
Ancona 2001	3/48	3/48
MRC Allum 2009	21/400	32/402
Всего	29/591	45/593

Данные, представленные в таблицах, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений в двух сравниваемых группах.

Информация об авторах

Мурат С. Шогенов, врач-хирург отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: myrik_shogenov@mail.ru

Михаил М. Давыдов, д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. отделением хирургическим торакальным торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ариф К. Аллахвердиев, д.м.н., в.н.с. отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Антон А. Филатов, врач-онколог отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Антонио К. Чекини, к.м.н., с.н.с. отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Таблица 9. Виды осложнений и частота их развития в исследуемых группах пациентов

Осложнения	Хирургия, n=45	ХЛТ + хирургия, n=31	p
Послеоперационные осложнения	33	25	0,59
Дыхательная недостаточность	20	14	1,0
Пневмония	19	14	0,82
Несостоятельность анастомоза	5	2	0,69
Раневая инфекция	5	4	1,0
Парез возвратного гортанного нерва	6	5	0,75
Тромбоэмболия	2	1	1,0
Травма трахеи (?)	0	1	0,41
Кровотечение	2	1	1,0
Внутрибрюшной абсцесс	1	0	1,0
Хилоторакс	0	1	0,41
Другие осложнения	13	9	1,0

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном М. Хурмузлу (M. Hurmuzlu) с соавторами по изучению влияния высокодозной химиолучевой терапии с последующей хирургией или только оперативного лечения при раке пищевода, были отобраны 107 пациентов (в первую группу вошли пациенты, в лечении которых использовали только оперативное вмешательство (n=45); во второй группе лечение начинали с предоперационной ХЛТ с последующей операцией (n=62)). При этом было показано, что послеоперационные осложнения возникли в течение 30 дней после операции (частота и виды осложнений приведены в табл. 9). Следует отметить, что авторы также не обнаружили существенных различий в частоте осложнений в двух сравниваемых группах.

Таким образом, можно заключить, что предоперационная ХЛТ не влияет на достоверное увеличение частоты хирургических и терапевтических осложнений у пациентов с резектабельным раком грудного отдела пищевода. Однако необходима индивидуализация комбинированной схемы лечения в данной группе пациентов.

Парвин И. Ахмедов, ординатор отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина В. Серебрянская, аспирант отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ислам А. Дадыев, аспирант отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Василий А. Григоренко, врач-радиолог радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Павел Б. Назлиев, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга А. Малихова, д.м.н., зав. отделом эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей А. Трякин, д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-30-36

For citation: Shogenov M.S., Davydov M.M., Allakhverdiyev A.K., Filatov A.A., Chekini A.K. et al. Impact of the pre-operative chemoradiation therapy on complications in patients with locally advanced esophageal cancer. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):30-36 (In Russ.)

Impact of the pre-operative chemoradiation therapy on complications in patients with locally advanced esophageal cancer

M.S. Shogenov, M.M. Davydov, A.K. Allakhverdiyev, A.A. Filatov, A.K. Chekini, P.I. Akhmedov, M.V. Serebryanskaya,
I.A. Dadyev, V.A. Grigorenko, P.B. Nazliyev, O.A. Malikhova, A.A. Tryakin

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

Abstract: The aim of this study was to evaluate the effect of the chemoradiation therapy on the incidence of postoperative complications and mortality rate in patients with locally advanced tumors of the thoracic esophagus.

The study included men and women over 18 y.o. with histologically verified squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with TNM stage cT3-4aN0-3M0. Patients were divided into two groups: patients in a main group (n=26) received a complex treatment, patients in a second group (n=30) undergoing only surgical treatment.

The first stage of treatment was performed for all 26 patients and included 2 courses of preoperative chemotherapy, followed by a chemoradiation therapy with a 44–46 Gy with weekly injections of chemotherapy. Surgical procedure (R0) was performed for 24 patients (92.3 %) in the main group and for 26 (86.6 %) in a second group.

Therapeutic complications were developed in 17 (65 %) patients in a first group, while in a second group this rate was in 18 (60 %) patients from 30. The incidence of surgical complications was slightly higher in a group of patients received a complex treatment – 7 (26.92 %) patients. In the surgical group such complications was noted in 6 (20 %) patients. The only death in an early postoperative period was in 1 (3.84 %) patient from the main group. The cause was sepsis and the development of multiple organ failure. There were no lethal outcomes in a surgical group.

Estimating the incidence of complications, it should be noted that the use of chemoradiation therapy in the neoadjuvant regimen does not significantly affect the course of the postoperative period. The mortality rate was slightly higher in the group of patients received complex treatment. At the same time, improvement of the postoperative period and a reduction of mortality rate in group of patients undergoing complex treatment is possible due to optimization of preoperative preparation, postoperative management and competent selection of patients.

Keywords: locally advanced tumors of the esophagus, complex treatment of the esophagus cancer

Information about the authors

Murat S. Shogenov, MD, surgeon, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: myrik_shogenov@mail.ru

Mikhail M. Davydov, MD, DSc Med, Corresponding Member of RAS, Head of the Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Arif K. Allakhverdiyev, MD, DSc Med, Leading Researcher, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Anton A. Filatov, MD, oncologist, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Antonio K. Chekini, MD, PhD Med, Senior Researcher, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Parvin I. Akhmedov, MD, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Marina V Serebryanskaya, postgraduate student, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Islam A. Dadyev, postgraduate student, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vasiliy A. Grigorenko, MD, radiologist, Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Pavel B. Nazliyev, MD, PhD Med, Senior Researcher, Surgical Thoracic Thoraco-Abdominal Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Olga A. Malikhova, MD, DSc Med, Head of the Endoscopy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Aleksey A. Tryakin, MD, PhD Med, Leading Researcher Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Литература • References

1. Morita M., Masuda T., Okada S., Yoshinaga K., Saeki H., Tokunaga E., Endo K., Emi Y., Kakeji Y., Maehara Y. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer: factors associated with clinical response and postoperative complications. *Anticancer Research*. 2009. Vol. 29. P. 7255–72562.
2. Yoshinori F., Reigetsu Y. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy vs. surgery alone in the treatment of resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Mol. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 1(4). P. 773–779.
3. Fiorica F., Bona D., Schepis F., Licata A., Shahied L., Venturi A., Falchi A., Craxi A., Camma C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004. Vol. 53(7). P. 925–930.
4. Kidane B., Coughlin S., Vogt K., Malthaner R., Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22(39). P. 8750–8759.
5. M. Hurmuzlu, K. Ovrebø, O.R. Monge, R. Smaaland, T. Wentzel-Larsen, A. Viste. High-dose chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 8(46).

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44

Цитирование: Ковалева Е. В., Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Лепэдату П. И., Гудилина Е. А. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):37-44

Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому

Е. В. Ковалева¹, Т. Ю. Данзанова¹, Г. Т. Синюкова¹, П. И. Лепэдату¹, Е. А. Гудилина¹, И. В. Колядина², П. А. Зейналова¹, А. А. Семенова¹

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

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

Резюме: В статье на основе двух клинических примеров оцениваются возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике метастатических и лимфопрлиферативных изменений лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. В мультипараметрическое ультразвуковое исследование входит В-режим, режимы цветового и энергетического доплеровского картирования, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). Стандартизация и воспроизводимость данных ультразвуковых методик позволит объективизировать исследование, получая конкретные показатели скорости сдвиговой волны в зонах интереса и специфические признаки контрастного усиления, что можно будет использовать в качестве важного дифференциально-диагностического инструмента в онкологии.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, лимфома, ультразвуковое исследование с контрастированием, эластография

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) – одновременно или последовательно диагностируемые опухоли, развивающиеся в пределах одного органа или в разных органах независимо друг от друга. К множественным злокачественным опухолям относят случаи выявления злокачественных опухолей, различающихся по гистологическому строению, или случаи, когда одна опухоль не является метастазом другой.

Частота ПМЗО, по данным разных авторов, существенно варьирует. В России доля ПМЗО среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2010 г. составила 2,8%, а в 2000 г. – 1,9% [1]. Таким образом, за 10 лет был отмечен отчетливый рост числа больных с ПМЗО. Тем не менее эти цифры не отражают истинного состояния проблемы в связи с недостаточно полным обследованием больных в неспециализированных медицинских учреждениях, трудностью дифференциальной диагностики ПМЗО с метастазами первичной опухоли, а также низкой частотой выполнения биопсий для морфологической верификации выявленных опухолевых изменений [2]. Кроме того, увеличение числа случаев ПМЗО отмечено у пациентов, у которых лечение первичной опухоли включало лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ) [3–6]. Так, в исследование Ж. Корсо

(G. Corso) с соавторами [7] было включено 21 527 женщин, перенесших комбинированное лечение рака молочной железы, из которых у 4,1% впоследствии были выявлены метастатические злокачественные опухоли других локализаций.

Дифференциальная диагностика поражения лимфоузлов при раке молочной железы и лимфопрлиферативных заболеваниях с использованием лучевых методов затруднена. «Золотым» стандартом в выявлении истинных причин изменений лимфатических узлов является биопсия опухоли с целью морфологической оценки ее гистогенеза и определения биологических характеристик опухоли. Именно инвазивные методы диагностики позволяют получить ценный материал для подтверждения факта прогрессирования рака молочной железы в лимфоузлах, оценить гетерогенность опухоли и исключить наличие ПМЗО [8, 9]. Однако современные возможности ультразвуковой диагностики вносят весомый вклад в вопросы дифференциальной диагностики вторичных опухолевых изменений и первично-множественных неоплазий, что представляет большой научный и практический интерес.

Наиболее перспективным методом ультразвукографии для дифференциальной диагностики опухолевых изменений лимфатических узлов может стать мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ), которое

включает в себя В-режим, режимы цветового и энергетического доплеровского картирования, компрессионную эластографию, эластографию сдвиговой волной и ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Ультразвуковое исследование в В-режиме оценивает такие характеристики лимфатических узлов, как форма, эхогенность, размеры и границы с окружающими тканями. При использовании режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) можно визуализировать сосудистые структуры в нормальных и реактивных лимфатических узлах, преимущественно в области ворот. При злокачественном поражении лимфатических узлов, в том числе и при лимфопролиферативных заболеваниях, отмечается усиление кровотока в периферической части в виде диффузного повышения васкуляризации либо единичных дефектных сосудистых структур. Несмотря на это, все же затруднена оценка мелких лимфатических узлов, что не позволяет повысить чувствительность УЗИ. Эластография представляет собой метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров, а эластометрия – это метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткостных свойств тканей) [10].

В настоящее время для оценки жесткости лимфатических узлов используется система качественной оценки результатов компрессионной эластографии лимфатических узлов, разработанная М. Фурукавой (M. Furukawa) и соавторами в 2007 г. [11], согласно которой выделяют четыре степени жесткости узлов:

- первый тип (мягкие), характеризуется преобладанием зеленого окрашивания с включениями красного и синего цвета – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием мягко-эластического компонента;
- второй тип (умеренно мягкие), характеризуется неоднородностью цветовой палитры окрашивания оттенками синего, зеленого и красного цветов – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием жесткого компонента по периферии;
- третий тип (умеренно жесткие), характеризуется преобладанием интенсивного синего окрашивания с включениями зеленых оттенков цвета – эластографические признаки жестко-неоднородной структуры лимфатического узла во всем объеме;
- четвертый тип (жесткие), характеризуется интенсивным синим окрашиванием более 90% объема лимфатического узла – эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла (наличие участка зеленого цвета может соответствовать сосудистой ножке лимфатического узла).

Другим ценным методом оценки статуса лимфатических узлов при раке молочной железы и лимфопротифе-

ративных заболеваниях является ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). Метод КУУЗИ основан на использовании микропузырьковых контрастных агентов в дополнение к стандартному ультразвуковому исследованию в В-режиме. Используемые в настоящее время ультразвуковые контрастные препараты представляют собой микропузырьки инертного газа (гексофторида серы), стабилизированные фосфолипидной оболочкой, которые обладают высокой эхогенностью. Размеры микропузырьков сопоставимы с размерами эритроцитов и составляют всего 1–4 мкм в диаметре, что способствует их проникновению в микрососудистое русло без выхода за его пределы. В результате в режиме реального времени можно проводить оценку сосудистой архитектоники.

В Российской Федерации для выполнения КУУЗИ лицензирован только один контрастный препарат SonoVue® (гексафторид серы, окруженный фосфолипидной оболочкой, Bracco SpA, Milan, Italy), однако опыт его применения в клинической практике для дифференциальной диагностики эпителиальных и лимфопротиферативных изменений лимфатических узлов недостаточно изучен. По нашим данным, ежегодно в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» выявляются семь случаев лимфом у пациенток, перенесших ранее лечение рака молочной железы; именно данная когорта больных может иметь существенную пользу от применения метода КУУЗИ для постановки правильного диагноза.

В данной публикации мы представляем собственный опыт применения мультипараметрического ультразвукового исследования лимфатических узлов у двух пациенток с ПМЗО (раком молочной железы и лимфомой), находящихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; для проведения КУУЗИ периферических лимфатических узлов нами использовалось 2,4 мл контрастного препарата SonoVue с последующим болюсным введением 10 мл физиологического раствора при условии использования высокочастотного датчика. Все данные, полученные при помощи мультипараметрического ультразвукового исследования, сравнивались с морфологическими данными (цитологическими и гистологическими результатами биопсий, проведенных после КУУЗИ).

Клинический пример 1

Пациентка 71 года.

Диагноз: рак правой молочной железы T4N1M0 (тройной негативный рак). Состояние: после комплексного лечения в 2014 г. – неoadъювантной химиотерапии (паклитаксел + цисплатин), радикальной мастэктомии, адъювантной лучевой терапии. В 2017 г. заподозрено прогрессирование заболевания: метастазы в подключичные и подмышечные лимфоузлы слева, паховые лимфоузлы с обеих сторон.



Рисунок 1. Измененные лимфатические узлы в В-режиме: А – округлый гипоэхогенный паховый лимфатический узел слева; Б – лимфатический узел с неравномерно утолщенным корковым слоем в подмышечной области слева

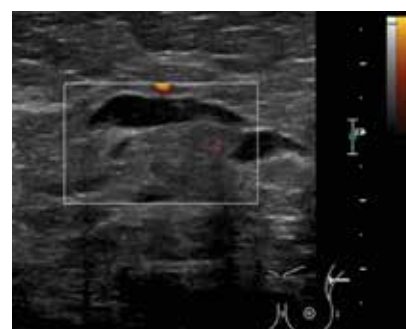


Рисунок 2. Энергетическое доплеровское картирование измененного подмышечного лимфатического узла слева, при котором выявляются единичные мелкие сосудистые структуры

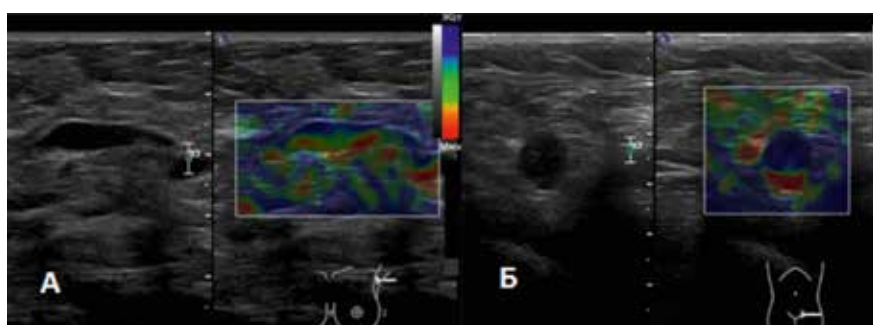


Рисунок 3. Компрессионная эластография измененных лимфатических узлов: А – лимфатический узел в левой подмышечной области с неоднородной эластографической структурой, с преобладанием жесткого компонента по периферии; Б – паховый лимфатический узел слева с интенсивным синим окрашиванием более 90% объема (эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла)

При УЗИ с использованием высокочастотных поверхностных датчиков выявлены измененные лимфатические узлы в подключичной и подмышечных областях слева размерами до 3,2×0,6 см и в паховых областях с обеих сторон размерами до 2,3×0,6 см. В стандартном В-режиме измененные лимфатические узлы имели полностью гипоэхогенную структуру (рис. 1А) и неравномерно утолщенный гипоэхогенный корковый слой (рис. 1Б). При цветовом и энергетическом доплеровском картировании выявлялись единичные сосудистые структуры (рис. 2). Оценка эластографической картины проводилась по системе М. Фурукавы (М. Furukawa) [11]; отмечена неоднородность цветовой палитры окрашивания оттенками синего, зеленого и красного цветов – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием жесткого компонента по периферии (рис. 3А) и интенсивное синее окрашивание более 90% объема лимфатического узла (эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла) – второй и четвертый тип эластографической картины соответственно (рис. 3Б). Также была произведена эластография сдвиговой волной: средняя скорость волны составила 2,4 м/с, что свидетельствует о жесткой структуре лимфатического узла. По данным международной литературы, повышен-

ная жесткость лимфатического узла характерна для метастатического поражения, а для лимфопролиферативных изменений – преимущественно мягкая и умеренно-мягкая структура [12, 13]. На основе полученных данных о скорости сдвиговой волны в паховом лимфатическом узле возникло подозрение о возможном его метастатическом поражении. После выполнения мультипараметрического ультразвукового исследования пациентке была выполнена биопсия лимфатических узлов под ультразвуковой навигацией, по результатам гистологического и иммуногистохимического анализа диагностирована В-клеточная лимфома (В-лимфоцитарная лимфома). Диагноз прогрессирования рака молочной железы был исключен, пациентка направлена к онкогематологу на противоопухолевое лечение.

Клинический пример 2

Пациентка 65 лет.

Диагноз: рак правой молочной железы Т4N3M0 (люминальный А подтип), с сентября 2017 г. получала эндокринотерапию летрозолом. При контрольном обследовании в марте 2018 г. отмечен частичный регресс опухоли правой молочной железы, однако выявлено увеличение подмышечных лимфоузлов контралатеральной левой аксиллярной, подмышечной и подключичной области, ранее не определявшееся.

При УЗИ от 16 марта 2018 г. обнаружено новообразование в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы размерами 0,7×1,0×2,0 см с кальцинатами в структуре. В правой подмышечной области определялось несколько лимфатических узлов с неравномерно утолщенным корковым слоем размером до 2,1×0,9 см и в правой надключичной области – несколько округлых гипоэхогенных

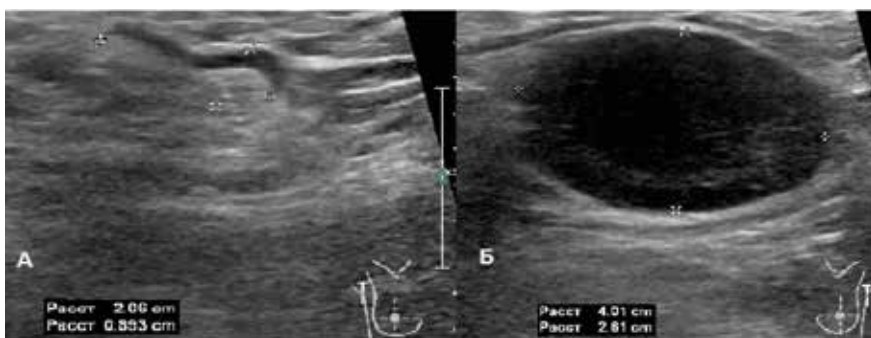


Рисунок 4. Измененные лимфатические узлы в В-режиме: А – в правой подмышечной области; Б – в левой подмышечной области

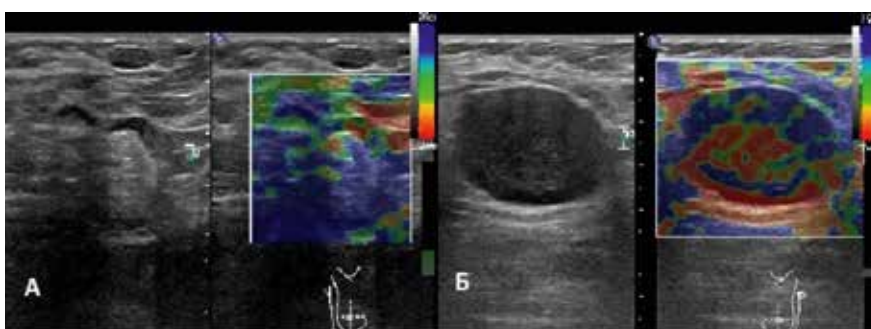


Рисунок 5. Компрессионная эластография измененных лимфатических узлов: А – лимфатический узел в правой подмышечной области неоднородной структуры с небольшим жестким участком коркового вещества и областями средней жесткости в синусе (2-й тип); Б – лимфатический узел в левой подмышечной области с жесткими участками преимущественно по периферии и мягкими участками в центральной зоне (3–4-й тип).

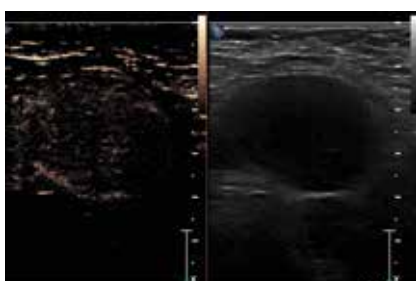


Рисунок 6. КУУЗИ измененного лимфатического узла в левой подмышечной области в момент максимального накопления контраста в структуре

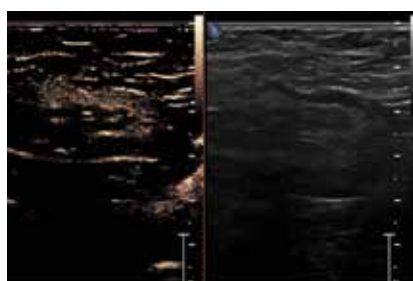


Рисунок 7. КУУЗИ лимфатического узла в правой подмышечной области с неоднородным накоплением контраста, преимущественно в корковом веществе

лимфатических узлов размерами до 0,5×0,3 см; по сравнению с исследованием от сентября 2017 г. – положительная динамика. Однако стали визуализироваться множественные измененные гипоэхогенные лимфатические узлы с единичными мелкими сосудами в структуре в левой надключичной области размерами до 1,4×1,0 см, в левой подключичной области – до 2,4×2,0 см, в левой подмышечной области – до 4,0×2,6 см (рис. 4). Данные изменения выявлены впервые.

Для более детальной оценки измененных лимфатических узлов были проведены эластография, эластометрия и ультразвуковое исследование с контрастным усилением.

Контрольными лимфатическими узлами являлись подмышечные лимфоузлы справа и слева.

Эластографическая картина подмышечных лимфатических узлов справа соответствовала 2-му типу по системе М. Фурукавы (M. Furukawa) с соавторами [11] (рис. 5А). Для лимфатических узлов в левой подмышечной области был характерен 3–4-й тип эластографической картины (рис. 5Б)

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в режиме реального времени показало различия в макро- и микрососудистой структуре лимфатических узлов. При КУУЗИ измененного лимфатического узла в левой подмышечной области наблюдалось диффузное гомогенное накопление контрастного препарата. Пик контрастирования регистрировался на 16-й секунде при внутривенном введении контраста. Вымывание происходило параллельно с окружающими лимфатический узел тканями (рис. 6)

Ультразвуковое контрастирование лимфатического узла с неравномерно утолщенным корковым слоем в правой подмышечной области характеризовалось неоднородным центрифугальным накоплением контраста из области ворот к корковому веществу. Также на отдельных участках было выявлено центробежное контрастирование от коркового вещества к синусу, что свидетельствует о наличии патологических сосудов в этой зоне. Максимальное накопление контрастного препарата в лимфатическом узле было отмечено

на 20-й секунде после введения, с преимущественным гиперконтрастированием коркового вещества. Вымывание контраста из лимфатического узла также происходило параллельно с окружающей паренхимой (рис. 7).

Пациентке была выполнена биопсия лимфатических узлов правой и левой подмышечной области, по результатам которой рак молочной железы был подтвержден только в правых аксиллярных лимфоузлах, слева была диагностирована фолликулярная лимфома 2-го цитологического типа с фолликулярным характером роста.

Обсуждение и выводы

Дифференциальная диагностика опухолевого поражения лимфатических узлов при помощи ультразвукового исследования трудна. В отечественной и международной литературе в подробностях освещены характеристики структуры лимфатических узлов в В-режиме и при доплерографии, но данные о применении таких методов, как эластография и КУУЗИ, очень немногочисленны. Всего несколько исследований в мировой литературе посвящены вопросу оценки роли эластографии в дифференциальной диагностике эпителиальных и лимфопрлиферативных изменений лимфатических узлов; чувствительность, специфичность и точность эластографии составила 66,7–83,9%, 35,1–97,1% и 61,1–84,5% соответственно [14–18].

КУУЗИ дает информацию о васкуляризации и перфузии и определяет различия в характеристиках кровотока между нормальными и патологическими тканями, при этом сведения об оценке лимфатических узлов ограничены [19]. Согласно большинству опубликованных работ, нормальные и воспалительные лимфоузлы характеризуются центробежным и гомогенным усилением контрастирования, а опухолевая инфильтрация вызывает развитие патологических сосудов (неоангиогенез) и, следовательно, изменение перфузии с гетерогенным усилением из-за разнокалиберных неопластических сосудов и артериовенозных шунтов [20, 21]. Критериями опухолевой инфильтрации лимфатических узлов при КУУЗИ являются центростремительное неоднородное усиление и дефекты перфузии [12]. В одном из наших клинических примеров при КУУЗИ лимфатического узла с неравномерно утолщенным корковым слоем в правой подмышечной области отмечалось неоднородное накопление контрастного препарата в корковом веществе с участками менее выраженного и хаотичного контрастирования. Основываясь на этих данных, можно предположить наличие локальной опухолевой инфильтрации в зоне с хаотичным неоднородным контра-

стированием коркового вещества лимфатического узла, что в дальнейшем подтвердилось морфологическим исследованием биопсийного материала.

Гомогенное контрастирование лимфатических узлов при КУУЗИ характерно как для лимфом, так и для реактивных лимфатических узлов [22, 23]. По данным мировой литературы, разные виды лимфом с поражением периферических лимфатических узлов при КУУЗИ имеют различное контрастирование: для В-клеточной лимфомы характерен центральный тип васкуляризации и незначительное контрастирование, а для Т-клеточной лимфомы характерна васкуляризация по периферии и интенсивное гомогенное контрастирование [24, 25]. В нашем исследовании при ультразвуковом контрастировании лимфатического узла с лимфопрлиферативными изменениями также было выявлено диффузное гомогенное контрастирование как из периферии к центру узла, так и наоборот – от центра к периферии, что свидетельствует о наличии многочисленных измененных сосудов.

Таким образом, стремительная модернизация ультразвуковых аппаратов, улучшение качества визуализации, повышение детализации изображения, появление новых ультразвуковых методов, таких как оценка степени жесткости образований (эластография, эластометрия), применение ультразвуковых контрастных препаратов открывают путь к неинвазивной дифференциальной диагностике эпителиальных и лимфопрлиферативных изменений лимфатических узлов. Однако окончательная роль и диагностические возможности данных современных методов станут понятными при накоплении достаточного клинического материала. Стандартизация и воспроизводимость методик позволит объективизировать исследование, получая конкретные показатели скорости сдвиговой волны в зонах интереса и специфические признаки контрастного усиления, что можно будет использовать в будущем в качестве важного диагностического инструмента в онкологии.

Информация об авторах

Екатерина В. Ковалева, аспирант отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Татьяна Ю. Данзанова, д. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Галина Т. Синюкова, д. м. н., проф., зав. отделением ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Павел И. Лепэдату, к. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Елена А. Гудилина, к. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Ирина В. Колядина, д. м. н., проф. кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Первин А. Зейналова, д. м. н., проф., зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Анастасия А. Семенова, к. м. н., с. н. с. отдела гематологии и трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44

For citation: Kovaleva E. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Lepadatu P. I., Gudilina E. A. et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):37-44 (In Russ.)

Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma

E. V. Kovaleva¹, T. Yu. Danzanova¹, G. T. Sinyukova¹, P. I. Lepadatu¹, E. A. Gudilina¹, I. V. Kolyadina², P. A. Zeynalova¹, A. A. Semenova¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Abstract: In this article, based on two clinical examples, the possibilities of multiparametric ultrasound in the differential diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma, are evaluated. Multiparametric ultrasound includes B-mode, color and energy Doppler imaging, strain elastography, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Standardization and reproducibility of these ultrasound techniques will allow to objectify the study, obtaining specific indicators of shear wave velocity in the zones of interest and specific signs of contrast enhancement, which can be used as important differential diagnostic tool in oncology.

Keywords: primary-multiple malignant tumors, lymphoma, contrast-enhanced ultrasound, elastography

Information about the authors

Ekaterina V. Kovaleva, postgraduate student, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Tatyana Yu. Danzanova, MD, DSc Med, Leading Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Galina T. Sinyukova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Pavel I. Lepadatu, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena A. Gudilina, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, MD, DSc Med, Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Pervin A. Zeynalova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Anastasiya A. Semenova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Литература • References

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. 188 с. [Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2010 godu (Status of oncological care for the population of Russia in 2010). Moscow: FSBI "P. A. Herzen MNRO" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2011. 188 p. (In Russ.).]
2. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А., Рухадзе Г. О., Евдокимов Л. В. Первично-множественные злокачественные опухоли трех и более локализаций у больных раком желудка и толстой кишки // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012. №3. С. 16–21. [Skoropad V. Yu., Berdov B. A., Rukhadze G. O., Evdokimov L. V. Polyneoplasias of three or more sites in patients with cancer of the stomach and large intestine. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*. 2012. No. 3. P. 16-21. (In Russ.).]
3. Важенин А. В., Бехтерева Е. И., Бехтерева С. А., Гюлов Х. Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф, 2000. 213 с. [Vazhenin A. V., Bekhtereva Ye. I., Bekhtereva S. A., Gyulov Kh. Ya. Ocherki pervichnoy mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholey (Essays on the primary multiplicity of malignant tumors). Chelyabinsk: Iyeroglif, 2000. 213 p. (In Russ.).]
4. Шунько Е. Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С. 1210. [Shunko E. L. Problem risk of developing primary multiple cancer following radiotherapy and chemotherapy first tumor in modern English literature. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. No. 6. P. 1210. (In Russ.).]
5. Важенин А. В., Шаназаров Н. А., Шунько Е. Л. Наиболее часто встречающиеся сочетания полинеоплазий после химиолучевого лечения // Паллиативная медицина и реабилитация. 2016. №3. С. 35–38. [Vazhenin A. V., Shanazarov N. A., Shunko E. L. Most often encountered combinations polyneoplasia after chemoradiotherapy. *Palliative care and rehabilitation*. 2016. No. 3. P. 35-38. (In Russ.).]
6. Jenkinson H. C., Hawkins M. M., Stiller C. A. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br. J. Cancer*. 2004. Vol. 91. P. 1905–1910.
7. Corso G., Veronesi P., Santomauro G. I., Maisonneuve P., Morigi C., Peruzzotti G. et al. Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2018. Vol. 5. No. 144. P. 979–986.
8. Колядина И. В., Комов Д. В., Поддубная И. В., Данзанова Т. Ю., Костикова Л. А., Синюкова Г. Т., Банов С. М. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии. Российский онкологический журнал. 2013. №4. С. 17–20. [Kolyadina I. V., Komov D. V., Poddubnaya I. V., Danzanova T. Yu., Kostyakova L. A., Sinyukova G. T., Banov S. M. Clinical semiotics and surgical preoperative diagnosis of stage-I breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2013. No. 4. P. 17–20. (In Russ.).]
9. Павликова О. А., Поддубная И. В., Колядина И. В., Абдуллаев А. Г., Комов Д. В., Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Козлов Н. А., Ганьшина И. П., Жукова Л. Г., Алиева Г. С., Керимов Р. А., Гордеева О. О. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0. Современная онкология. 2017. Т. 19. №4. С. 16–21. [Pavlikova O. A., Poddubnaya I. V., Kolyadina I. V., Abdullaev A. G., Komov D. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Kozlov N. A., Ganshina I. P., Zhukova L. G., Aliyeva G. S., Kerimov R. A., Gordeeva O. O. Clinical and radiological evaluation the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1-3N0-1M0. *Sovremennaya onkologiya*. 2017. Vol. 19. No. 4. P. 16–21. (In Russ.).]
10. Алымов Ю. В., Шолохов В. Н., Подвизников С. О., Мудунов А. М., Бердников С. Н. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта // Опухоли головы и шеи. 2016. Т. 6. №1. С. 33–38. [Alymov Yu. V., Sholokhov V. N., Podvyznikov S. O., Mudunov A. M., Berdnikov S. N. Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer. *Opukholy golovy i shei*. 2016. Vol. 6. No. 1. P. 33–38. (In Russ.).]
11. Furukawa M. K., Kubota A., Hanamura H., Furukawa M. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer – evaluation of cervical lymph node metastasis with real-time tissue elastography. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2007. Vol. 110. No. 7. P. 503–505 (In Japanese).
12. Xin-Wu C., Jenssen C., Saftoiu A., Igeee A., Dietrich C. F. New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 30. No. 19. P. 4850–4860.
13. Bhatia K. S., Cho C. C., Tong C. S., Yuen E. H., Ahuja A. T. Shear wave elasticity imaging of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med. Biol*. 2012. No. 38. P. 195–201.
14. Lo W. C., Cheng P. W., Wang C. T., Liao L. J. Real-time ultrasound elastography: an assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Eur. Radiol*. 2013. No. 23. P. 2351–2357.

15. Teng D. K., Wang H., Lin Y. Q., Sui G. Q., Guo F., Sun L. N. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. No. 13. P. 2081–2085.
16. Zhang Y., Lv Q., Yin Y., Xie M., Xiang F., Lu C., Yan T., Li W., Xu H., Huang Y. The value of ultrasound elastography in differential diagnosis of superficial lymph nodes. *Frontiers of Medicine in China.* 2009. No. 3. P. 368–374.
17. Choi Y. J., Lee J. H., Baek J. H. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography.* 2015. No. 34. P. 157–164.
18. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C. F., Cosgrove D. O., Gilja O. H., Bachmann Nielsen M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012. No. 33. P. 33–59.
19. Rubaltelli L., Beltrame V., Tregnaghi A., Scagliori E., Frigo A. C., Stramare R. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patients with cutaneous melanoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011. No. 196. P. 8–12.
20. Yu M., Liu Q., Song H. P., Han Z. H., Su H. L., He G. B., Zhou X. D. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 735–740.
21. Ouyang Q., Chen L., Zhao H., Xu R., Lin Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 343–352.
22. Yu M., Liu Q., Song H. P., Han Z. H., Su H. L., He G. B., Zhou X. D. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 735–740.
23. Jin Y., Peng Y. L., Qiu L., Ma B. Y., Zhao H. N., Luo H. H., He Y. S., Yang P. The perfusion pattern of lymphadenopathy in contrast-enhanced ultrasonograph. under different reference conditions. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014. Vol. 6. No. 45. P. 1005–1009.
24. Nakase K., Yamamoto K., Hiasa A., Tawara I., Yamaguchi M., Shiku H. Contrast-enhanced ultrasound examination of lymph nodes in different types of lymphoma. *Cancer Detect Prev.* 2006. No. 30. P. 188–191.
25. Fodor D., Pascu I., Pop S., Poanta L. The utility of elastography and CEUS for the differentiation between benign and malignant cervical lymphadenopathy. Three cases report. *Med. Ultrason.* 2013. Vol. 15. No. 1. P. 63–66.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49

Цитирование: Семетей кызы А., Макимбетов Э.К., Исакова Ж.Т., Кудайбергенова И.О., Камарли З.П. Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):45-49

Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции

А. Семетей кызы¹, Э.К. Макимбетов¹, Ж.Т. Исакова², И.О. Кудайбергенова³, З.П. Камарли¹

¹ Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, Кыргызская республика

² НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская республика

³ Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Бишкек, Кыргызская республика

Резюме: Влияние генов XRCC1, HMMR на развитие рака молочной железы в кыргызской популяции ранее не было изучено. В исследовании приняли участие 99 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы (РМЖ), получавшие стационарное лечение в Национальном центре онкологии и Диагностическом центре «КафМедЦентр» (г. Бишкек, Кыргызская Республика). Средний возраст пациентов составил 53 года (24–74, SE mean = 0,967, STD=9,81). В контрольную группу вошли 102 условно здоровые женщины кыргызской этнической группы, находящиеся в той же возрастной категории, что и исследуемые. Генотипирование осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ. При сравнении результатов генотипирования, гистологической структуры опухоли и фактора «менопауза» использовался точный критерий Фишера. Расчет отношения шансов проводился путем построения таблицы кросс-табуляции. Показано, что для генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 имеется статистически значимая ассоциация с фактором «менопауза». У женщин в менопаузе генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 встречается с частотой 52 %, тогда как у женщин до наступления менопаузы этот же генотип встречается с частотой 78,8 % ($p=0,009$). Также было установлено, что генотип CC полиморфного локуса V353A гена HMMR является «протективным» фактором и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции (ОШ=0,481, 95 % ДИ=0,272–0,850). Кроме того, не было выявлено статистически значимой ассоциации между результатами генотипирования и гистологической структурой опухоли, а также возрастом верификации диагноза.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, XRCC1, HMMR, кыргызская популяция

Введение

Нарушение процессов репарации поврежденной ДНК является главной движущей силой канцерогенеза [1]. При наличии мутаций в генах, ответственных за репарацию и удаление поврежденных нитей ДНК, происходит накопление мутантных участков ДНК, кодирующих формирование клеток с патологическим геномом. Эти клетки ускользают из-под контроля системы апоптоза, имеют тенденцию к быстрому росту и поддерживают свое существование, несмотря на их функциональную неполноценность.

В данной статье было изучено влияние двух генов на развитие РМЖ в кыргызской популяции: XRCC1 Arg194Trp и HMMR V353A.

Ген XRCC1 (X-ray repair cross-complementing gene 1) – ключевой компонент репарации ДНК [2]. По своей природе он является протеином, состоящим из трех функциональных доменов: терминальный ДНК-связывающий N-домен, центрально расположенный BRCT-домен и C-терминальный BRCT-домен. Хотя ген XRCC1 не обладает известной ферментативной активностью, он функционирует как белок молекулярного каркаса и тесно связан с координацией восстановления ДНК, взаимодействуя с несколькими компонентами пути BER (base excision

repair)/SSBR (single-strand breaks), такими как гликозилазы ДНК, апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза (APE1), PARP-1, полинуклеотид-киназа (PNK) и лигаза III [3, 4]. Доклинический дефицит XRCC1 задерживает восстановление SSB (single-strand breaks), индуцирует мутации и приводит к повышенному уровню обмена сестринскими хроматидами, что является отличительной чертой геномной нестабильности. Дефицит XRCC1 приводит к гиперчувствительности опухоли к ионизирующей радиации и химиотерапии [4, 5].

Ген HMMR (hyaluronan mediated motility receptor) является вне- и внутриклеточным протеином, который «утилизует» гиалуроновую кислоту, а также взаимодействует с тубулином, участвующим в построении митотического веретена [8]. Функции гиалуроновой кислоты (ГК) зависят от размера полисахаридов: ГК с высоким молекулярным весом несет ответственность за структурные функции, тогда как ГК с низким молекулярным весом обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами (CD44 и RHAAM). То есть ГК с низким молекулярным весом передает сигналы к клеточным путям, регулирующим пролиферацию, дифференцировку, адгезию и инвазивную активность опухолевых клеток. RHAAM вовлекается в пролиферацию, миграцию, инвазию и формирование митотического веретена

в опухолевых клетках [8]. Показано, что RНААМ синтезируется в избытке в опухолевых клетках с агрессивным фенотипом (при РМЖ, гемобластозах, раке поджелудочной железы, колоректальном раке, солидных опухолях, миелоидном лейкозе, множественной миеломе). Избыточный синтез RНААМ и гиалуроновой кислоты ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания. В связи с этим RНААМ может быть идеальной молекулярной мишенью для разработки противоопухолевых препаратов.

Целью данного исследования является определение ассоциации генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A с развитием РМЖ в кыргызской популяции.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 99 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы (РМЖ), получавшие стационарное лечение в Национальном центре онкологии и Диагностическом центре «КафМедЦентр» (г. Бишкек, Кыргызская республика). Средний возраст пациентов составил 53 года (24–74, SE mean = 0,967, STD=9,81). В контрольную группу вошли 102 условно здоровые женщины кыргызской этнической группы, находящиеся в той же возрастной категории, что и исследуемые.

Сбор венозной крови и анкетных данных осуществлялся с соблюдением этических норм и с информированного согласия каждого пациента.

Генотипирование проводилось в НИИ молекулярной биологии и медицины (г. Бишкек, Кыргызская Республика) с использованием метода ПЦР-ПДРФ (полимеразно-цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Для количественной оценки данных определяли частоты встречаемости в процентах. Для установления связи между возрастом больных и результатами генотипирования использовался коэффициент Хи-квадрат, точный критерий Фишера. Расчет отношения шансов осуществлялся с помощью построения таблицы кросс-табуляции с использованием программы SPSS 16.0.

Таблица 1. Распределение генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A по частоте встречаемости в разных возрастных группах

Возрастная группа	Преобладающие генотипы	
	ген XRCC1 Arg194Trp	ген HMMR V353A
20–30 лет	Arg/Arg	ТТ
30–40 лет	Arg/Arg	СТ
40–50 лет	Arg/Arg	ТТ
50–60 лет	Arg/Arg	ТТ
60–70 лет	Arg/Arg	СС
70–80 лет	Trp/Trp	СТ

Результаты

В данной работе мы попытались установить наличие связи между возрастом верификации диагноза РМЖ и генотипом. Для этого мы провели условное разделение женщин на шесть возрастных категорий: 20–30, 30–40, 40–50, 50–60, 60–70, 70–80 лет – и определили частоты встречаемости генотипов в каждой категории. Полученное нами распределение генотипов в каждой возрастной группе показано в табл. 1.

Впрочем в связи с тем, что генотип Trp/Trp в нашем исследовании встречается относительно редко (менее 5%), для проведения дальнейшего статистического анализа пациенты с генотипами Arg/Trp и Trp/Trp были объединены в одну группу (табл. 2).

Однако статистически значимой связи между возрастом верификации диагноза и генотипами генов XRCC1 ($p=0,396$), HMMR ($p=0,351$) выявлено не было.

Далее мы попытались установить наличие достоверных различий между распределением генотипов генов XRCC1, HMMR у женщин с наступившей менопаузой и у женщин без менопаузы. Средний возраст наступления менопаузы в нашем исследовании составил 43 года, при этом менопауза наблюдалась у 33 пациенток (33,3%). Нами была выявлена статистически значимая связь между распределением генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 и фактором «менопауза».

Таблица 2. Распределение генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A в зависимости от возраста больных

Генотип	Число пациентов					
	20–30 лет	30–40 лет	40–50 лет	50–60 лет	60–70 лет	70–80 лет
XRCC1 Arg194Trp						
Arg/Arg	3 (100%)	13 (92,9%)	28 (71,8%)	18 (60%)	7 (58,3)	0 (0%)
Arg/Trp+Trp/Trp	0 (0%)	1 (7,1%)	11 (25,2%)	12 (40%)	5 (41,7%)	1 (100%)
HMMR V353A						
СС	0 (0%)	3 (21,4%)	6 (15,4%)	6 (20,0%)	5 (41,7%)	0 (0%)
СТ	0 (0%)	6 (42,9%)	15 (38,5%)	8 (26,7%)	3 (25,0%)	1 (100%)
ТТ	3 (100%)	5 (35,7%)	18 (46,2%)	16 (53,3%)	4 (33,3%)	0 (0%)

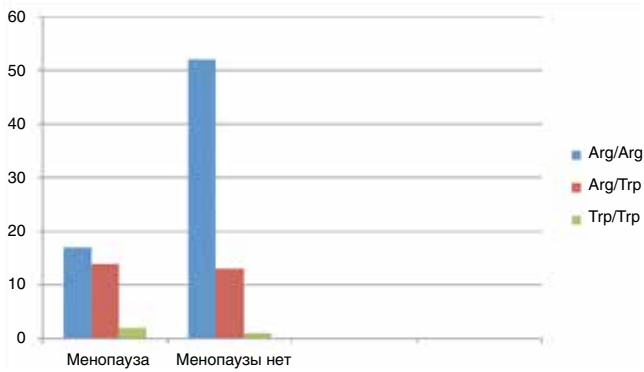


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 в группе женщин с менопаузой и без

за» ($p=0,018$). То есть у пациенток в менопаузе генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 встречается с частотой 52%, тогда как у женщин до наступления менопаузы тот же генотип встречается с частотой 78,8% ($p=0,009$) (рис. 1).

Также мы попытались установить наличие связи между генотипами и гистологической структурой опухоли. Гистологическая структура опухоли в нашем исследовании показана в (табл. 3).

Однако статистически значимой связи обнаружено не было ($p=0,254$).

Также мы предприняли попытку выяснить, является ли определенный генотип генов XRCC1, HMMR фактором риска развития РМЖ в кыргызской популяции. Для этого мы сравнили частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1, полиморфного локуса V353A гена HMMR в исследуемой и контрольной группах (табл. 4), а также рассчитали отношение шансов для каждого генотипа.

При расчете отношения шансов (OR) нами была выявлена статистически значимая разница во встречаемости генотипа СТ полиморфного локуса V353A гена HMMR в исследуемой и контрольной группах ($OR=0,481$, $95\% CI=0,27-0,85$). В связи с этим можно предположить, что генотип СТ является «протективным» фактором и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции (табл. 5).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было обнаружено, что наступление менопаузы

Информация об авторах

Айгул Семетей кызы, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: aigul9206@mail.ru

Эмил К. Макимбетов, д. м. н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: makimbetov@rambler.ru

Таблица 3. Гистологическая структура опухоли

Подтипы	Число пациентов
Дольковый инфильтрирующий	35 (33,9%)
Протоковый инфильтрирующий	57 (55,3%)
Рак Педжета	1 (0,8%)
Цистаденокарцинома	1 (0,8%)
Рак с признаками лечебного патоморфоза	8 (7,7%)
Гемангиоперицитомы	1 (0,8%)

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов XRCC1 Arg194Trp, PALB2 T1100T (3300T>G), HMMR V353A, TNF aG3080A в исследуемой и контрольной группах (в процентах)

Ген/ полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости, % (абсолютное число)	
		Исследуемая группа	Контрольная группа
XRCC1 Arg194Trp	Arg/Arg	69,6% (69)	61,7% (63)
	Arg/Trp	27,2% (27)	33,3% (34)
	Trp/Trp	3,03% (3)	4,9% (5)
HMMR V353A	CC	20,2% (20)	11,7% (12)
	CT	33,3% (33)	50,9% (52)
	TT	46,4% (46)	37,2% (38)

Таблица 5. Расчет отношения шансов для генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A

Ген/ полиморфизм	Генотип	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (CI)
XRCC1 Arg194Trp	Arg/Arg	1,424	0,793–2,558
	Arg/Trp	0,750	0,410–1,372
	Trp/Trp	0,744	0,141–2,608
HMMR V353A	CC	1,899	0,873–4,129
	CT	0,481	0,272–0,850
	TT	1,462	0,832–2,567

может быть ассоциировано с заменой нормального генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 на промежуточный Arg/Trp и мутантный Trp/Trp генотипы. То есть доля генотипа Arg/Arg уменьшается у женщин в менопаузе, тогда как частота РМЖ в менопаузе, напротив, увеличивается. На основании этого можно предположить, что в нашем исследовании генотип Arg/Arg является защитным фактором и предупреждает развитие РМЖ, тогда как менопауза ассоциирована с развитием РМЖ в кыргызской популяции. Также нами было выявлено, что генотип СТ полиморфного локуса V353A гена HMMR может рассматриваться как «протективный» фактор и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции.

Жайнагул Т. Исакова, д. м. н., с. н. с. НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: jainagul@mail.ru

Индира О. Кудайбергенова, д. м. н., проф. кафедры онкологии Кыргызской Государственной медицинской Академии, Бишкек, Кыргызская республика

Закир П. Камарли, д. м. н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49

For citation: Semetei kyzy A., Makimbetov E. K., Isakova J. T., Kudaibergenova I. O., Kamarli Z. P. Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):45-49 (In Russ.)

Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group

A. Semetei kyzy¹, E. K. Makimbetov¹, J. T. Isakova², I. O. Kudaibergenova³, Z. P. Kamarli¹

¹ Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: An association of genes XRCC1 and HMMR with breast cancer (BC) has never been tested in the Kyrgyz ethnic group. This was a case-control study of 201 women of the Kyrgyz ethnic group with a morphologically verified breast cancer (N=99) and 102 controls age-matched with BC cases. The mean age of the patients was 53 years (24–74, SE mean = 0.967, STD=9.81). The extraction of DNA was carried out from venous blood. The genotyping was conducted by using the method of polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. When comparing the results of genotyping, the histological structure of the tumor and the «menopause» factor, Fisher's exact test was used. The odds ratio was calculated by building a cross-tabulation table. A statistically significant link between the XRCC1 Arg194Trp polymorphism and the menopausal status was observed (p=0,018). The Arg/Arg genotype of XRCC1 Arg194Trp polymorphism occurred in 52% of cases in women at menopausal age, whereas in women before the onset of menopause, the genotype Arg/Arg occurred in 78.8% of BC cases (p=0.009). The CT genotype of HMMR V353A polymorphism was identified as "protective" factor – OR=0.481, 95% CI [0.27-0.85]. There was no statistically significant association between the results of genotyping and histological structure of the tumor, as well as the age of verification of the diagnosis of BC.

Keywords: breast cancer, polymorphism, XRCC1, HMMR, Kyrgyz ethnic group

Information about the authors

Aigul Semetei kyzy, MD, Researcher of the Oncology and Radiotherapy Department of Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: aigul9206@mail.ru

Emil K. Makimbetov, MD, DSc Med, Professor, Oncology and Radiotherapy Department, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: makimbetov@rambler.ru

Jainagul T. Isakova, MD, DSc Med, Senior Researcher of Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: jainagul@mail.ru

Indira O. Kudaibergenova, MD, DSc Med, Professor, Oncology Department, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Zakir P. Kamarli, MD, DSc Med, Professor, Head of the Oncology and Radiotherapy Department, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Литература • References

1. Sieber O. M., Heinimann K., Tomlinson I. P. Genomic instability – the engine of tumorigenesis? *Nat. Rev. Cancer*. 2003. Vol. 3. P. 701–708.
2. Sultana R., Abdel-Fatah T., Abbotts R., Hawkes C., Albarakati N. Targeting XRCC1 Deficiency in Breast Cancer for Personalized Therapy. *Cancer Res*. 2013. Vol. 73 (5). P. 1621–1634. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2929 2013.
3. Ladiges W. C. Mouse models of XRCC1 DNA repair polymorphisms and cancer. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 1612–1619.
4. Horton J. K., Watson M., Stefanick D. F., Shaughnessy D. T., Taylor J. A., Wilson S. H. XRCC1 and DNA polymerase beta in cellular protection against cytotoxic DNA single-strand breaks. *Cell Res*. 2008. Vol. 18. P. 48–63.
5. Zhang R., Niu Y., Zhou Y. Increase the cisplatin cytotoxicity and cisplatin-induced DNA damage in HepG2 cells by XRCC1 abrogation related mechanisms. *Toxicol. Lett*. 2010. Vol. 192. P. 108–114.
6. Tischkowitz M., Xia B., Sabbaghian N. et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. P. 6788–6793.
7. Rahman N., Seal S., Thompson D., Kelly P., Renwick A., Elliott A., Reid S., Spanova K., Barfoot R., Chagtai T. et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Cancer*. 2007. Vol. 39. P. 165–167.
8. Akentyeva N. P., Shushanov S. S., Kotelnikov A. I. Effects of RHAAM/HMMR – selective peptides on survival of breast cancer cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159. No. 5. P. 658–661.
9. Lejeune F. J., Ruegg C., Lienard D. Clinical applications of TNF-alpha in cancer. *Curr. Opin. Immunol*. 1998. Vol. 10. P. 573–580.
10. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 539–545
11. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Res*. 2002. Vol. 13. P. 135–141.
12. Leek R. D., Landers R., Fox S. B., Ng F., Harris A. L. et al. (1998) Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Brit. J. Cancer*. 1998. Vol. 77. P. 2246–2251.

Цитирование: Трякин А. А., Хакимова Г. Г., Заботина Т. Н., Борунова А. А., Малихова О. А. Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):50-58

Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки

А.А. Трякин, Г.Г. Хакимова, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова, О.А. Малихова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: hgg_doc@mail.ru

Резюме: В статье кратко описан механизм действия иммунотерапевтических препаратов, подавляющих активность «чек-поинтов» иммунного ответа CTLA-4 и PD-1. Приведены современные данные о клинической эффективности и преимуществах применения ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба при колоректальном раке. Обобщена существующая доказательная база о потенциальной предиктивной и прогностической роли MSI-статуса и представлена информация о перспективах дальнейшего развития данного метода лекарственного лечения злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лекарственная терапия, иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, PD-L1, чекпоинты, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, биомаркеры, эффективность

Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта являются наиболее распространенными опухолями во всем мире с увеличением частоты заболеваемости и смертности. Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужчин и женщин. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев КРР, таким образом, он занимает третье место по частоте среди онкологических заболеваний [1].

В России в 2016 г. рак ободочной кишки занял 6-е место у мужчин (6,3%) и 5-е у женщин (7,1%), рак прямой кишки – 7-е (5,3%) и 9-е (4,5%) соответственно. За последние 10 лет, с 2006 по 2016 гг., отмечен неуклонный прирост заболеваемости раком ободочной кишки на 28,51%, раком прямой кишки – на 20,61% [2].

Несмотря на тот факт, что с развитием таргетной терапии отмечено увеличение общей выживаемости (ОВ) больных КРР, ожидаемая медиана ОВ до сих пор не превышает 36 мес. для пациентов с мКРР [3]. И в настоящее время приходит понимание того, что многие противоопухолевые ответы даже при классической терапии (цитотоксическая химиотерапия, антитела против EGFR, антиангиогенная терапия) реализуются посредством иммунной системы, показанными *in vitro* и *in vivo*.

В случаях ускользания от иммунологического надзора в связи с агрессивным фенотипом опухоли классические методы лечения явно терпят неудачу, а иммунотерапевтические подходы являются соблазнительной альтернативой в попытке улучшения прогноза этих пациентов в будущем [4].

Помимо этого, понятие микросателлитной нестабильности (microsatellite instability) прочно вошло в качестве ключевого компонента патогенеза КРР и вполне может быть биомаркером для улучшения прогноза и прогнози-

рования эффективности химиотерапии и иммунотерапии [5]. А корреляция ответа на терапию чекпоинт-ингибиторами и статус MSI является одним из дискутируемых вопросов среди ученых, подтверждая необходимость более детального изучения и дополнительных исследований с расширением арсенала задач при колоректальном раке.

Микросателлитная нестабильность при КРР

У большинства пациентов развитие КРР происходит в результате хромосомной нестабильности, но примерно у 15% из них опухоль возникает из-за аномалий в репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-mismatch repair) ДНК [6].

Основная функция белков MMR заключается в поддержании геномной стабильности посредством коррекции ошибочно связанных нуклеотидов в единичных основаниях, вставок или делеций, которые могут возникать во время репликации ДНК [7].

Соответственно, этот путь включает в себя четыре ключевых процесса: распознавание ошибочных оснований, вставок и делеций, удаление этих повреждений, замещение повреждения правильной последовательностью и повторение ДНК (рис. 1).

Микросателлиты же определяются как повторяющиеся последовательности ДНК, состоящие из 2–5 пар оснований, обычно встречающихся 10–60 раз, и рассеянных во всех кодирующих и не кодирующих областях генома. MSI относится к фенотипу репликативной ошибки, вызванной мутациями (МТ) при MMR, и подразделяется на две группы: MSI-H или MSS [8].

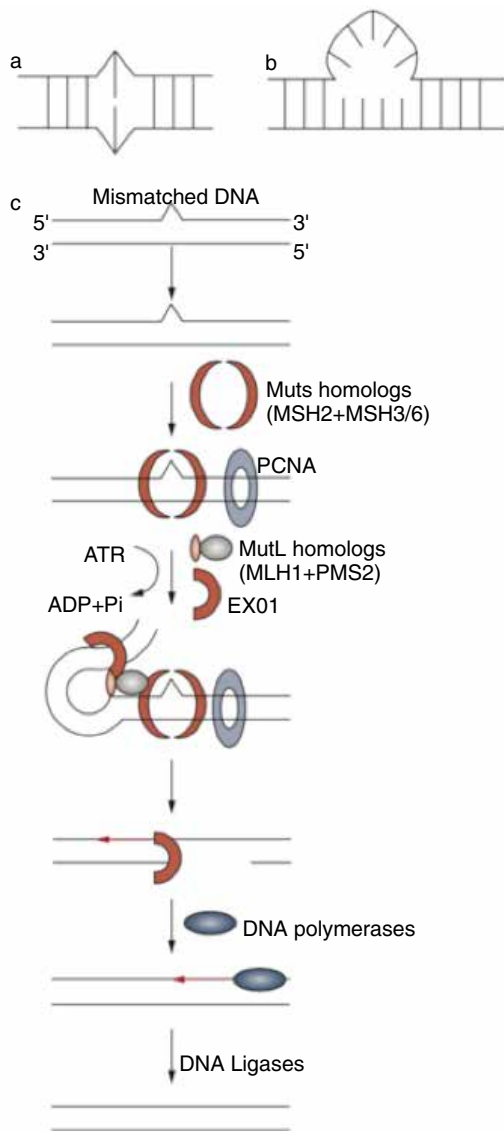


Рисунок 1. Схематическое представление аномалии в репарации и пути MMR. Система MMR распознает ошибочные основания, вставки и деления (а); удаленные вставки цикла (б). Гомологичные мутации связываются с пораженным участком ДНК, который вызывает АТФ-зависимые конформационные изменения и связывание гомологичных мутаций (с). Они, в свою очередь, рекрутируют другие белки, включая PCNA и экзонуклеазы, с последующим удалением поврежденной нити. Взаимодействие связанных белков инициирует скручивание, объединяя две нити ДНК. Образующийся дефект в нити далее заполняется ДНК-полимеразами, и разрыв удаляется ДНК-лигазой. Опухоли с дефицитом системы MMR несут фенотип MSI-H, а опухоли, обладающие MMR (proficient MMR), – фенотип MSS. Сокращения: EXO1 – экзонуклеаза 1; PCNA – пролиферационно-клеточный антиген

Чаще всего MSI-H развивается спорадически (метилирование промотера MLH1), реже имеет наследственную природу (синдром Линча или наследственный неполипозный рак толстой кишки). Для данных опухолей характерна правосторонняя локализация, более молодой возраст, женский пол, низкодифференцированные аденокарциномы со слизееобразованием, а также высокая плотность TIL (опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов) [9].

При этом на ранних стадиях эти опухоли имеют более благоприятный прогноз, чем KPP без фенотипа микросателлитной неустойчивости [10].

По данным метаанализа выявлена прямая корреляция между ОБ и MSI KPP независимо от стадии (HR=0,65; 95% ДИ 0,59–0,71) [11].

Помимо этого, опухоли MSI-H характеризуются ранними стадиями на момент постановки диагноза, а адъювантная терапия фторпиримидинами не улучшает выживаемость в этой когорте, частично, вероятно, потому что риск рецидива ниже, чем у MSI-стабильных (MSS) опухолей [12, 13].

К примеру, Ropat et al. провели ретроспективную оценку статуса MSI у пациентов, включенных в исследования с адъювантным химиотерапевтическим лечением. Однофакторный анализ, не контролирующий химиотерапию, показал, что пациенты с опухолями MSI-H благоприятнее, чем MSS в целом, и пациенты с опухолями MSI-H при II и III стадиях KPP не получали преимущества от химиотерапии в адъювантном режиме с включением 5-фторурацила (5-FU) (HR=1,07, P=0,80). И наоборот, пациенты без наличия дефектов репарации показали лучшие результаты от проведения 5FU-терапии (HR=0,72, P=0,04) [14].

Еще одним примером является исследование Barjat P. L. [15], включившее пациентов со II и III стадиями MSS, где выявлено значительное преимущество выживаемости (P=0,007) в пользу адъювантного ФУ (HR=0,72; 95% ДИ 0,57–0,92). Напротив, данные по 184 пациентам с MSI показали отсутствие преимуществ с адъювантом ФУ (HR=1,24; 95% ДИ 0,72–2,14).

Тем не менее пациенты с MSI-H KPP III стадии, также как MSS, получают преимущества от адъювантной химиотерапии FOLFOX. Объединенный анализ исследований адъювантной химиотерапии, который оценивал пациентов KPP III стадии, получавших FOLFOX самостоятельно или в сочетании с цетуксимабом, показал, что у пациентов с опухолями MSI-H, а также у пациентов с опухолями MSS (BRAF и KRAS WT) не было принципиальных отличий в трехлетней ВБП [16].

И наконец, еще одним убедительным подтверждением вышесказанного является большое французское ретроспективное исследование AGEO, в котором оценивались 433 пациента KPP MSI-H II или III стадий. Пациенты рандомизировались на исключительно хирургическое лечение (n=263) и в комбинации с химиотерапией (с производными фторпимидинов (n=119) или без оксалиплатина (n=51)). При этом адъювантная химиотерапия для II и III стадий составила 16,7 и 69,0% соответственно. Помимо оценки значимости производных фторпиримидинов, у пациентов KPP MSI-H при многофакторном анализе выявлено значительное улучшение ВБП при добавлении оксалиплатина (HR=0,35; 95% ДИ 0,19–0,65, P<0,001), в отличие от только адъювантного фторпиримидина (HR=0,73; 95% ДИ 0,36–1,49, P=0,38). Также при многофакторном анализе

данное статистически значимое превосходство отмечено лишь для КРР III стадии (HR=0,41; 95% ДИ 0,19–0,87, P=0,02), что подтвердило преимущество от химиотерапии FOLFOX в адьювантном режиме [17].

Ингибиторы контрольных иммунных точек при РТК

Несмотря на всю гетерогенность рака толстой кишки и его высокую иммуногенность, dMMR КРР самопроизвольно не уничтожается иммунной системой, указывая на то, что существует множество механизмов ускользания, используемых опухолью. Среди них важное место занимает нарушение регуляции взаимодействия активационных ингибиторных сигналов, модулирующих процесс Т-клеточной активации.

За последнее десятилетие ингибирование PD-1 и CTLA-4 моноклональными антителами изменило ландшафт терапии рака для различных злокачественных новообразований, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и лимфому Ходжкина [18].

Американское Общество Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) признало иммунотерапию главным достижением в области онкологии в 2015 г. [19]. В 2018 г. Дж. Эллисон и Т. Хондзе получили Нобелевские премии за открытие вышеуказанных молекул «контрольных точек» или «чекпойнтов» (от англ. checkpoint) иммунного ответа, способных останавливать развитие иммунной реакции при злокачественных новообразованиях.

К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (от англ. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1 (от англ. Programmed cell Death pathway).

PD-1 в основном экспрессируется активированными Т-клетками (CD4+ – CD8+), а также NK, В-клетками и опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL) и ингибирует активацию Т-клеток путем взаимодействия с PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC), которые, в свою очередь, экспрессируются опухолью, стромой и иммунными клетками [20]. Что касается PD-L2, то он также активируется в дендритных клетках, макрофагах и лимфоидной ткани в ответ на стимулы микроокружения опухоли [21]. В отличие от PD-L1, гиперэкспрессия PD-L2 на поверхности опухолевых клеток почти не наблюдается. Поэтому данные о корреляции гиперэкспрессии рецептора PD-L2 и иммунного ответа пока еще не известны, что в очередной раз доказывает многогранную биологию иммуноонкологии.

Из этого следует, что взаимодействие PD-1 с лигандом PD-L1, PD-L2 играет центральную роль в модуляции активности Т-клеток на периферии и в ускользании опухоли от иммунологического надзора [22].

При прогрессировании КРР TIL проявляют повышенную хроническую экспрессию различных антагонистов ИСК-ингибиторов, вызывая функциональное истощение и невосприимчивость Т-клеток [23]. Таким образом, когда PD-1 ингибируется, TIL, присутствующие на границе опухоли, активируются и атакуют опухоль. Тем самым изучение экспрессии молекулы PD-L1 на опухолевых клетках и TILs может расширить диапазон знаний в оценке эффективности и продолжительности лечения применяемых в иммунотерапии препаратов, нацеленных на блокирование PD-L1.

В недавнем исследовании Llosa N. J. с соавторами продемонстрировали, что в опухолях MSI-H КРР наблюдается усиление ответа на терапию ингибиторами контрольных точек, такими как PD1, PDL1, CTLA4 [24]. Это открытие позволяет применить терапию ингибиторами ИСК в этой специфической когорте пациентов с КРР с целью использования эндогенного иммунного ответа.

В одном из исследований I фазы Brahmer J. R. с коллегами рассмотрели использование анти-PD-1 ниволумаба среди 39 пациентов с распространенными солидными опухолями [25]. Авторы отметили, что среди 14 пациентов с рефрактерным мКРР один достиг полного ответа и опухоль пациента была MSI-H с большим количеством Т-клеток и повышенной экспрессией PD-L1. Этот пациент был под наблюдением в течение длительного времени и имел устойчивый частичный ответ (ЧО) более трех лет.

В исследовании Ib фазы Topalian S. L. и др. оценивали 296 пациентов с распространенными солидными опухолями, получавших ниволумаб, и отметили отсутствие объективного ответа (ОЭ) среди 19 пациентов мКРР [26].

В целях дальнейшего изучения использования ингибиторов иммунных контрольных точек среди пациентов с мКРР было начато два исследования среди пациентов с опухолями MSI-H (табл. 1). В исследовании II фазы Keynote-164 Le D. T. с коллегами рассмотрели эффективность пембролизумаба среди пациентов с прогрессирующей метастатической карциномой с или без dMMR [27, 28]. Был сделан ряд интересных наблюдений. Во-первых, секвенирование целых экзонов выявило 1,782 и 73 соматические мутации в опухоли в когорте dMMR и pMMR соответственно (P=0,007). Авторы наблюдали корреляцию между продолжительностью ВБП и высокой соматической мутационной нагрузкой (P=0,02). Также авторы сообщили, что эффективность пембролизумаба ограничивается только группой с MSI-H, при этом частота объективного ответа (ЧОО) – 52 и 0% среди пациентов мКРР с dMMR и pMMR соответственно. Медиана ВБП и ОВ не была достигнута для когорты с дефектом MMR и составила 2,2 и 5,0 мес. соответственно для когорты pMMR. Дальнейшее сравнение двух когорт показало отношение рисков (HR) для прогрессирования или смерти 0,10 (P<0,001), а HR для смерти составлял 0,22 (P=0,05) в пользу группы, у которой были опухоли dMMR. Среди 46 пациентов с неколоректальными опухолями с dMMR ЧОО составила 54%, а медиана ВБП –

Таблица 1. Клинические исследования с применением чекпойнт-ингибиторов у пациентов с мКРР

Исследование	Фаза	Когорта	Агент	ЧОО (%)	СО (%)	ПО (%)	ВБП (мес.)	ОВ (мес.)
Keynote 164 (34)	II	MSI-H	Пембролизумаб	52	30	12	НД	НД
CheckMate 142 (25)	II	MSI-H	Ниволумаб	31,1	34	3	14,3	12 (73 %)
CheckMate 142 (35)	II	MSI-H	Ниволумаб + Ипилимумаб	55	31	3	НД	НД
Bendell J. (36)	I	KRAS-мутация, MSS	Атезолизумаб + Кобиметиниб	20	20	0	2,3	НД
Taberbero J. (37)	I	MSS	Атезолизумаб + СЕА-ТСВ	52	40	0	НО	НО

ЧОО – частота объективных ответов; СО – стандарт отклонения; ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; НД – не достигнута; НО – не оценена

18,4 мес. По мнению Le D.T. с соавторами [29], исследование II фазы также подчеркнуло важность статуса MSI при прогнозировании клинического исхода блокады PD-1 с помощью пембролизумаба. Исследование включало 41 пациента КРР и образцы опухолей других локализаций с известным статусом MSI. Для пациентов с MSI-H КРР показатели частоты ответа (ЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 40 и 78% соответственно и 0 и 11% – для образцов с MSS-статусом. Diaz L. A. и др. недавно сообщили о комбинированном анализе пациентов с опухолями MSI-H, зарегистрированными в двух многоцентровых исследованиях II фазы (Keynote164 и 158) [30]. При медиане наблюдения 7,4 мес. для пациентов с MSI-H мКРР и 4,5 мес. для пациентов с MSI-H не-КРР авторы сообщили, что ЧОО и контроль заболевания составили 26,2 и 50,8% соответственно у пациентов с КРР и 42,9 и 66,7% у пациентов с не-КРР. Средняя продолжительность ответа для обеих когорт не была еще достигнута. Основываясь на вышеупомянутых данных, 23 мая 2017 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) предоставило ускоренное одобрение препарату Пембролизумаб против PD-L1 (KEYTRUDA®, Merck & Co.) для пациентов с неоперабельными/метастатическими MSI-H/MMR солидными опухолями (независимо от гистотипа), спрессируемых после предшествующего лечения и без удовлетворительных альтернативных методов лечения. В показания также входят пациенты MSI-H КРР, которые спрессирували после лечения классической цитотоксической терапией (фторпимидин, оксалиплатин и иринотекан) [31].

В исследовании CheckMate 142 в популяции больных мКРР с MSI-H изучалось другое анти-PD1 моноклональное антитело ниволумаб [32] (см. табл. 1). При медиане наблюдения 12 мес. ЧОО и контроль заболевания в течение 12 нед. составили 31,1 и 69% соответственно, при этом средняя продолжительность ответа не была достигнута. В недавнем обновлении авторы сообщили, что исход стратифицирован тем, получали ли пациенты три или более линий терапии [33]. Авторы сообщили, что общая медиана ВБП составила 6,6 мес. для всей когорты. В то же время медиана ВБП среди тех пациентов, которые получали больше трех линий терапии, по сравнению с теми, кто не получал меньшее количество линий предшествующей терапии, составила 4,2 мес. Аналогичным образом,

1-годичная ОВ достигла 68 и 81% среди тех, кто получал и не получал больше трех линий терапии. Длительность достигаемых ремиссий вызвала огромный интерес к исследованию ингибиторов иммунной контрольной точки в режиме первой линии терапии пациентов с dMMR мКРР.

В ходе исследования фазы I авторы наблюдали одного пациента КРР, получившего полный ответ на ниволумаб, который оставался прочным в течение 21 мес. Позже исследователи отметили, что опухоль была MSI-H с опухоль-инфильтрирующими макрофагами и лимфоцитами, расположенными на PDL-1+. Данный факт подтвердил идею о том, что MSI может быть потенциальным биомаркером для отбора пациентов для иммунотерапевтических подходов в лечении. 31 июля 2017 г. FDA предоставило ускоренное одобрение ниволумаба для пациентов с опухолями мКРР, несущими фенотип MSI-H или dMMR [34]. Тестирование на дефицит MMR опухоли (dMMR) может быть выполнено либо с помощью непосредственного тестирования на экспрессию белков MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) с использованием иммуногистохимического метода, либо с помощью тестирования MSI, где путем изменения длины 5 микросателлитов в ДНК, оцениваемого с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявляется статус MSI-H, определяемый как нестабильность в двух или более из пяти микросателлитов. Исследования показали, что оба метода конкурентны в 92% случаях [35, 36].

Проведенные клинические исследования указывают на то, что уровень экспрессии молекулы PD-L1 опухолевыми клетками и клетками опухолевого микроокружения является потенциальным биомаркером прогнозирования течения злокачественных новообразований и может быть использован как предиктор ответа на анти-PD1/PDL1 иммунотерапию [37]. Еще одним ингибитором иммунной контрольной точки является анти-CTLA-4. CTLA-4 (также известен как CD152) – мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Активация CTLA-4 приводит к подавлению активности клеток, на поверхности которых он расположен. Точный механизм его подавляющего воздействия на развитие иммунного ответа неизвестен [38].

Ученые, все время стремясь улучшить показатели ответа и сделать опухоли более иммуногенными, изучили комбинированные стратегии (табл. 1). Overman M. J.

с коллегами сообщили о второй группе из 119 пациентов в исследовании CheckMate 142 с опухолями dMMR/MSI-H mCRC, которые получали комбинацию ниволумаба (3 мг/кг) и ингибитора иммунной контрольной точки против CTLA-4 ипилимумаба (1 мг/кг) [39]. В исследование включались пациенты с прогрессированием на предшествующих линиях стандартной терапии. Данная комбинация давалась пациентам каждые 3 нед. в четыре приема, а затем с использованием ниволумаба в монорегиме каждые 2 нед. При медиане наблюдения 13,4 мес. авторы сообщили, что ЧОО и контроль заболевания составили 55 и 80% соответственно. При этом ВБП составила 76% (9 мес.) и 71% (12 мес.), ОВ – 87 и 85% соответственно. И хотя ответ на терапию в обеих исследуемых группах наблюдался независимо от экспрессии PDL-1, статуса BRAF и KRAS и наличия или отсутствия синдрома Линча, комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала высокие показатели ответа, управляемый спектр токсичности и является перспективно новым вариантом лечения пациентов с dMMR/MSI-H мКРР.

Ингибиторы иммунных контрольных точек также были изучены в сочетании с химиотерапией и бевацизумабом. Известно, что бевацизумаб играет важную роль в отслеживании лимфоцитов и иммунной регуляции. Hochester H. S. с коллегами сообщили о новой комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек атезолизумаба и бевацизумаба [40]. Авторы отметили, что среди 10 пациентов с опухолями MSI-H, 70% из которых ранее получали бевацизумаб и 30% имели синдром Линча, ЧОО и контроль заболевания составили 40 и 90% соответственно. Bendell J. C. и др. сообщили о комбинации FOLFOX, бевацизумаба и атезолизумаба [41]. Среди 23 пациентов, ранее не получавших лечение, авторы наблюдали ЧОО и частичный ответ в 87 и 48% случаях.

Помимо вышеуказанных способов ускользания опухоли от иммунной системы существует еще путь МК-киназы, являющийся одним из наиболее часто дисрегулированных путей рака. Дисрегуляция этого пути приводит к устойчивому ингибированию передачи сигналов RAS, RAF, MEK и ERK, что в конечном итоге приводит к неконтролируемой пролиферации. Ингибиторы MEK могут быть одним из способов остановки данного каскада реакций.

Таким образом, фармакологическое ингибирование MEK потенцирует, а не препятствует противоопухолевым Т-клеткам, нарушая апоптоз, обусловленный Т-клеточным рецептором [42].

Кобиметиниб является высокоселективным, мощным и обратимым ингибитором MEK1 и MEK2. Кобиметиниб был одобрен для лечения меланомы, но показал небольшую активность среди пациентов с мКРР [43]. Доклинические данные показывают, что комбинация атезолизумаба и кобиметиниба приводит к регрессии опухоли [44]. Bendell J. C. и др. в исследовании Ib фазы по эскалации дозы изучали данную комбинацию в когорте пациентов

с местнораспространенными солидными опухолями [45]. Авторы сообщили, что среди 20 пациентов с KRAS-мутированным химиорефрактерным метастатическим раком прямой кишки ЧОО и частичный ответ составили 20% с медианой времени объективного ответа 3,7 мес. Среди пациентов, включенных в исследование, 30% были MSS, 0% имели опухоли MSI-H и у 70% статус MSI был неизвестен. Среди четырех пациентов, у которых был зафиксирован ЧО, трое были с MSI-H опухолями, при этом статус MSI не оценивался. Эти результаты представляют собой преимущество в сравнении с незначительным ЧОО, который обычно наблюдается в этой когорте с ингибиторами иммунных контрольных точек. Позже авторы также сообщили медиану и 6-месячную ВБП, составившие 2,3 мес. и 39% соответственно, а 6-месячная ОВ достигла 77%. Основываясь на этих обнадеживающих ранних результатах, исследование Ib фазы продолжается, а исследование III фазы IMblaze370 (NCT02788279), оценивающее данную комбинацию среди пациентов с химиорефрактерным мКРР, явилось негативным. В данном исследовании, включавшем 363 пациента мКРР (до 95% MSS) и рандомизированном в соотношении 2:1:1 (атезолизумаб + кобиметиниб: атезолизумаб: регорафениб), различий в ЧОО, ВБП и ОВ не выявлено. ЧОО составила 2,7% при схеме «атезолизумаб + кобиметиниб» по сравнению с 2,2% в монотерапии атезолизумабом или регорафенибом. Медиана ОВ составила 8,9 мес. со схемой «атезолизумаб + кобиметиниб» (HR=1,00; 95% ДИ 0,73–1,38), 7,1 мес. с атезолизумабом (HR=1,19; 95% ДИ 0,83–1,71) и 8,5 мес. с регорафенибом. Медиана ВБП также значительно не различалась в терапии со схемой «атезолизумаб + кобиметиниб» (HR 1,25, 95% ДИ, 0,94–1,65), монотерапией атезолизумабом (HR=1,39; 95% ДИ 1,0–1,94) в сравнении с регорафенибом [46].

Еще одним из активно обсуждаемых таргетных препаратов является СЕА-ТСВ. Раковоэмбриональный антиген (РЭА) CD3 Т-клеточно биспецифичное (СЕА-ТСВ) антитело представляет собой новое биспецифическое антитело Т-клеток, которое одновременно связывается с опухолью и Т-клетками, участвует и активирует Т-клетки и увеличивает активацию Т-клеток [47]. Более 90% мКРР экспрессируют высокие уровни РЭА, что делает СЕА-ТСВ идеальным средством для исследования в данной когорте пациентов [48]. Доклинические модели продемонстрировали мощную противоопухолевую активность, повышенную интраопухолевую Т-клеточную инфильтрацию, активацию и регуляцию PD-1/PDL-1 и усиленную активность в сочетании с атезолизумабом [49]. Tabernero J. и др. недавно сообщили об эффективности и безопасности СЕА-ТСВ как в качестве одного агента, так и в сочетании с атезолизумабом в когорте пациентов с мКРР, зарегистрированным в двух текущих исследованиях I фазы [50]. У большинства пациентов был MSS статус. Среди 31 пациента, которые получали СЕА-ТСВ в монорегиме, ЧОО и контроль забо-

лечения составили 6 и 45% соответственно. Среди 25 пациентов, получавших комбинацию СЕА-ТСВ и атезолизумаба, ЧО и контроль заболевания составляли 12 и 52% соответственно.

Таким образом, прогностическое значение экспрессии PD-L1 в качестве потенциального биомаркера ответа опухоли было исследовано в ряде работ, однако результаты оказались спорными в зависимости от исследуемого типа опухоли и типа антител, используемых для тестирования экспрессии PD-L1. Carboognin L. с коллегами провели метаанализ 20 исследований I–III фаз, где рассматривались ингибиторы иммунных контрольных точек при лечении местнораспространенной меланомы, немелкоклеточного рака легких и рака мочеполовой системы [51]. Целью анализа было изучение дифференциальной активности ингибиторов иммунных контрольных точек в солидных новообразованиях на основе экспрессии PDL-1. Авторы сообщили, что объективный ответ был достигнут в 34,1 и 19,9% у PD-L1-положительных и PD-L1-негативных образцов опухоли соответственно. В области КРР новые данные свидетельствуют о том, что экспрессия PDL-1 может не иметь такого же прогностического значения. В исследовании Keynote-028 лишь один из 23 пациентов мКРР с экспрессией PD-L1 продемонстрировал ответ на пембролизумаб, и тот, как оказалось, имел опухоль с dMMR [52]. Отсутствие корреляции между экспрессией PD-L1 и эффективностью ниволумаба у пациентов в dMRR было отмечено и в исследовании Checkmate-142 [53]. Таким образом, количество мутаций в опухоли само по себе может выступать в роли биомаркера, предсказывающего эффективность иммунотерапии.

На сегодняшний день ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб, нашли свое применение в первой и последующих линиях терапии у пациентов с местнораспространенным

и метастатическим раком толстой кишки с дефицитом MMR/MSI-H как в европейских рекомендациях NCCN, так и в отечественных RUSSCO.

Выводы

Основополагающее понимание того, что КРР не является простым заболеванием по своей структуре, а представляет конгломерат ряда важных подтипов, скорее всего, поможет будущему терапевтическому управлению и в конечном итоге улучшит прогностический результат.

Хотя использование ингибиторов иммунных контрольных точек привело к значительным успехам в лечении солидных опухолей, таких как меланома, рак легкого и рак почки, они имеют ограниченный успех при КРР. Их использование и феноменальный успех в подгруппе пациентов с MSI-H мКРР, где ингибиторы иммунных контрольных точек значительно улучшили выживаемость в химиорефрактерной когорте, которая, как известно, имеет неблагоприятный прогноз, и признание того, что данный успех может быть реплицирован по типам MSI-H солидных опухолей, подчеркивает, что определенные биомаркеры являются агностиками типа опухоли. Будущие исследования в области КРР с иммунологическими терапевтическими подходами теперь, скорее всего, будут сосредоточены на выявлении подходов к улучшению иммуногенности пациентов MSS КРР.

Данные о комбинированных режимах терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с другими агентами, безусловно, обнадеживают и активно исследуются учеными всего мира. Эти данные являются особенно впечатляющими в контексте того факта, что последующие открытия в лечении злокачественных опухолей обещают быть прорывами в области иммуноонкологии.

Информация об авторах

Алексей А. Трякин, д. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Гульноз Г. Хакимова, аспирант отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, email: hgg_doc@mail.ru

Татьяна Н. Заботина, д. б. н., зав. централизованным клинико-лабораторным отделом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Анна А. Борунова, к. м. н., с. н. с. лаборатории клинической иммунологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга А. Малихова, д. м. н., проф., зав. отделения эндоскопического, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

For citation: Tryakin A. A., Khakimova G. G., Zabolina T. N., Borunova A. A., Malikhova O. A. Modern views on immunological biomarkers of colon cancer. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):50-58 (In Russ.)

Modern views on immunological biomarkers of colon cancer

A.A. Tryakin, G.G. Khakimova, T.N. Zabolina, A.A. Borunova, O.A. Malikhova

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

Abstract: The article briefly describes the mechanism of action of immunotherapeutic drugs that suppress the activity of “check-points” of the immune response CTLA-4 and PD-1. Modern methods of clinical efficacy and advantages of applying nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab in colorectal cancer. The existing evidence base of the potential predictive and prognostic role of MSI status is summarized and presented information on the prospects for the further development of this therapeutic treatment of malignant tumors.

Keywords: chemotherapy, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, checkpoint, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, biomarkers, efficacy

Information about the authors

Alexey A. Tryakin, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Gulnoz G. Khakimova, postgraduate student, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Tatyana N. Zabolina, MD, DSc Biol, Head of the Centralized Clinical and Laboratory Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Anna A. Borunova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Tumor Immunology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Olga A. Malikhova, MD, PhD Med, Professor, Head of the Endoscopic Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Литература • References

1. Pernot, Simon et al. “Colorectal Cancer and Immunity: What We Know and Perspectives.” *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. P. 3738–3750. PMC. Web. 2 July 2018.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году/под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2017. 236 с.
3. Pernot S., Terme M., Voron T. et al. Colorectal cancer and immunity: What we know and perspectives. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014. Vol. 20(14). P. 3738–3750. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3738.
4. Bilgin B., Sendur M.A., Bulent Akinci M., Sener Dede D., Yalcin B. Targeting PD-1 Pathway: A new hope for Gastrointestinal Cancers. *Current Medical Research and Opinion*. 2017. Vol. 33(4). P. 749–759. DOI: 10.1080/03007995.2017.1279132.
5. Hewish M., Lord C.J., Martin S.A. et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 7. P. 197–208.
6. Gatalica Z., Vranic S., Xiu J. et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016. Vol. 15. P. 405–412. DOI: 10.1007/s10689-016-9884-6.
7. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *J. Biol. Chem*. 2006. Vol. 281. P. 30305-9. DOI: 10.1074/jbc.R600022200.
8. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2006. Vol. 7. P. 335–346.
9. Li G.M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008. Vol. 18. P. 85–98.

10. Devaud N., Gallinger S. Chemotherapy of MMR-deficient colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2013. Vol. 12. P. 301–306. DOI: 10.1007/s10689-013-9633-z.
11. Smyrk T.C., Watson P., Kaul K. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001. Vol. 91. P. 2417–2422. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2417::AID-CNCR1276>3.0.CO;2-U.
12. Benatti P., Gafa R., Barana D., Marino M., Scarselli A., Pedroni M., Maestri I., Guerzoni L. et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 11. P. 8332–8340.
13. Zaanan A., Shi Q., Taieb J. et al. Analysis of DNA mismatch repair (MMR) and clinical outcome in stage III colon cancers from patients (pts) treated with adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in the PETACC8 and NCCTG N0147 adjuvant trials. *J. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 33. P. 3506.
14. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. 2005. *J. Clin. Oncol*. Vol. 23. P. 609–618.
15. Barratt P.L., Seymour M.T., Stenning S.P. et al. Adjuvant x-ray and fluorouracil infusion study: DNA markers predicting benefit from adjuvant fluorouracil in patients with colon cancer — A molecular study. *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 1381–1391.
16. Zaanan A., Shi Q., Taieb J. et al. Analysis of DNA mismatch repair (MMR) and clinical outcome in stage III colon cancers from patients (pts) treated with adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in the PETACC8 and NCCTG N0147 adjuvant trials. *J. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 33. P. 3506.
17. Tougeron D., Mouillet G., Trouilloud I. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2016. Vol. 108(7). DOI: 10.1093/jnci/djv438.
18. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011. Vol. 480. P. 480–489.
19. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S. et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol*. 2016. Vol. 34. No. 9. P. 987–1011.
20. Jacobs J., Smits E., Lardon F., Pauwels P., Deschoolmeester V. Immune Checkpoint Modulation in Colorectal Cancer: What's New and What to Expect. *Journal of immunology research*. 2015. Vol. 2015. P. 58038.
21. Reiss K.A., Forde P.M., Brahmer J.R. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy. *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6(4). P. 459–75.
22. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol. Cancer Ther*. 2015. Vol. 14. P. 847–56.
23. Blackburn S.D., Shin H., Haining W.N. et al. Coregulation of CD8. T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol*. 2009. Vol. 10(1). P. 29–37.
24. Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015. Vol. 5. P. 43–51.
25. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366. P. 2455–65.
26. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366. P. 2443–54.
27. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. P. 2509–20.
28. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017. Vol. 357. P. 409–413.
29. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372(26). P. 2509–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
30. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P. et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J. Clin. Oncol*. 2017. Vol. 35. P. 3071.
31. Lemery S., Keegan P., Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site – When a Biomarker Defines the Indication. *N. Engl. J. Med*. 2017. Vol. 377. P. 1409–12.
32. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017. Vol. 18. P. 1182–91.
33. Overman M.J., Bergamo F., McDermott R.S. et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J. Clin. Oncol*. 2018. Vol. 36. abstr 554.

34. FDA grants nivolumab accelerated approval for MSI-H or dMMR colorectal cancer. Available online: www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm569366.htm.
35. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J. Mol. Diagn.* 2008. Vol. 10. P. 293–300.
36. Shia J., Stadler Z., Weiser M.R. et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35. P. 447–454.
37. Chu F., Neelapu S.S. Anti-PD-1 antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: Importance of PD-1+ T-cell subsets. *Oncoimmunology.* 2014. Vol. 3(1). P. e28101. DOI: 10.4161/onci.28101.
38. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2012. Vol. 12. No. 4. P. 252–264.
39. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M. et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. P. 773–779.
40. Hochster H.S., Bendell J.C., Cleary J.M. et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI) – high metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. P. 673.
41. Bendell J.C., Powderly J.D., Lieu C.H. et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) and/or FOLFOX in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 704.
42. Duffy A.G., Makarova-Rusher O.V., Fioravanti S. et al. A pilot study of AMP-224, a PD-L2 Fc fusion protein, in combination with stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 560.
43. Dhillon A.S., Hagan S., Rath O. et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene.* 2007. Vol. 26. P. 3279–90.
44. Ebert P.J.R., Cheung J., Yang Y. et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity.* 2016. Vol. 44. P. 609–621.
45. Bendell J.C., Kim T.W., Goh B.C. et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 3502.
46. Bendell J., Ciardiello F., Tabernero J. et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised Phase III study comparing atezolizumab+cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2018. Vol. 29. Issue suppl_5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy208.003>.
47. Bacac M., Fauti T., Sam J. et al. A Novel Carcinoembryonic Antigen T-Cell Bispecific Antibody (CEA TCB) for the Treatment of Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. P. 3286–97.
48. Tiernan J.P., Perry S.L., Verghese E.T. et al. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting. *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108. P. 662–667.
49. Lehmann S., Perera R., Grimm H.P. et al. In Vivo Fluorescence Imaging of the Activity of CEA TCB, a Novel T-Cell Bispecific Antibody, Reveals Highly Specific Tumor Targeting and Fast Induction of T-Cell-Mediated Tumor Killing. *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. P. 4417–27.
50. Tabernero J., Melero I., Ros W. et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: Preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. P. 3002.
51. Carbognin L., Pilotto S., Milella M. et al. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. e0130142.
52. O'Neil B.H., Wallmark J., Lorente D. et al. Pembrolizumab (MK-3475) for patients (pts) with advanced colorectal carcinoma (CRC): Preliminary results from KEYNOTE-028. *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51. abstr s103.
53. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. P. 1182–91.

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ОПДИВО® – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

ОПДИВО® зарегистрирован в России для 9 показаний:¹

- немелкоклеточный рак лёгкого
- почечно-клеточный рак
- гепатоцеллюлярный рак
- метастатическая меланома / адъювантная терапия меланомы
- лимфома Ходжкина
- плоскоклеточный рак головы и шеи
- уротелиальный рак
- колоректальный рак

Гибкий режим дозирования для удобства Ваших пациентов^{1,}**

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

Краткая информация о препарате ОПДИВО®†

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. Механизм действия: ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК); в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием форпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: тяжёлые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек тяжелой степени. Способ применения и дозы: ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно про-

должаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумабом в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой: Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ, распространенный почечно-клеточный рак, рецидивирующая или рефрактерная классическая ЛХ, рецидивирующая или метастатическая ПРГШ, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак – 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Побочные действия: при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Особые указания: ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилимумабом, могут развиться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкции). Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. Срок годности: 2 года. Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

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

† Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

* Зарегистрированный в мире

** Каждые 2 недели: 3 мг/кг или 240 мг или каждые 4 недели: 480 мг

*** Зарегистрированная в РФ

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения ОПДИВО® (ЛП-004026-30.07.18).

 Bristol-Myers Squibb

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 3
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ЕРВОЙ®
(ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

ОПДИВО®
(ниволумаб)