



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

НОМЕР 1 • 2019

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА
MALIGNANT TUMOURS

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

Оценка экспрессии PD-L1 у пациентов
с уротелиальным раком, имеющих
противопоказания к назначению
препаратов платины

с. 10

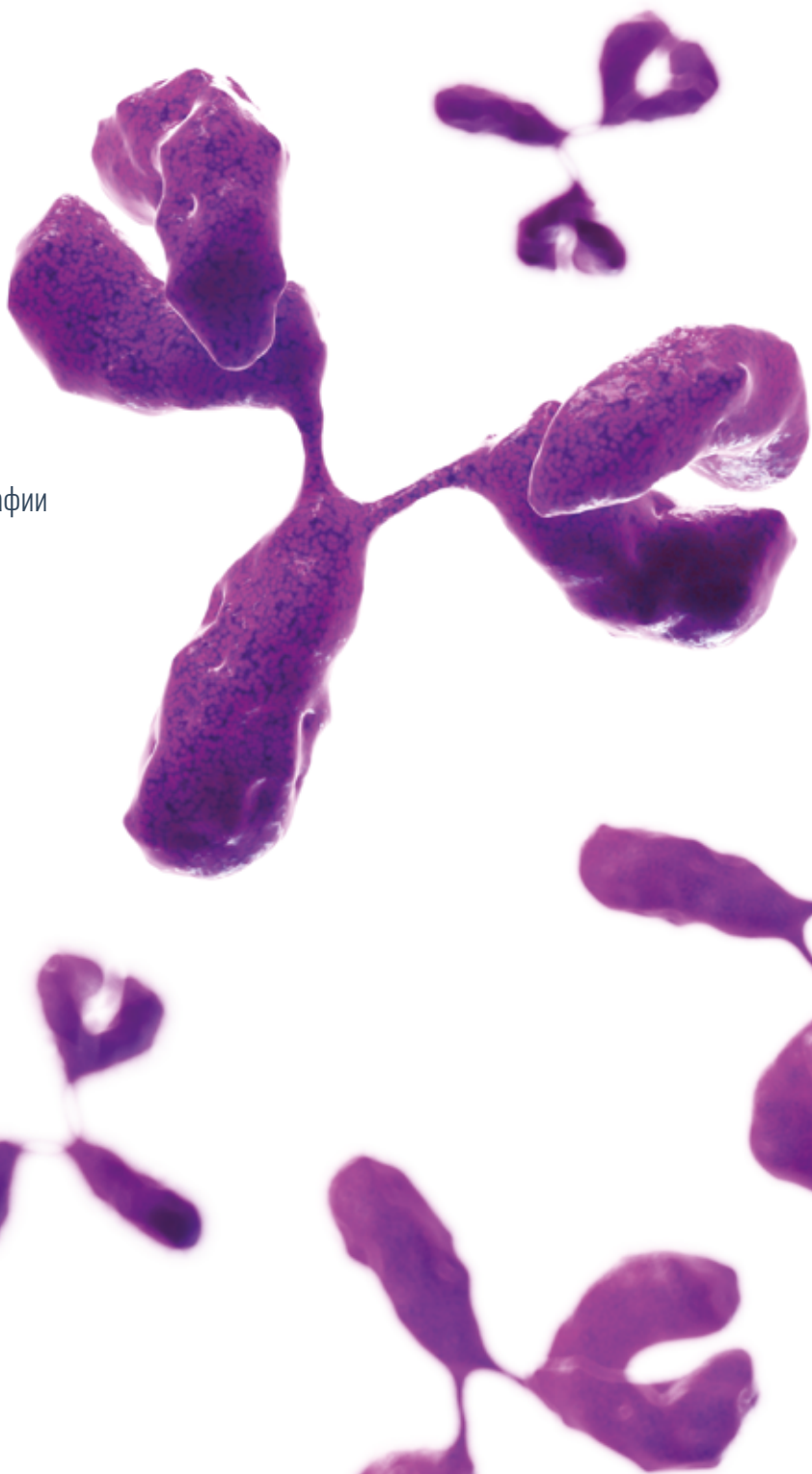
Значение позитронно-эмиссионной
томографии и магнитно-резонансной томографии
малого таза в планировании оперативного
лечения больных с раком предстательной
железы группы высокого риска

с. 38

Авелумаб в лечении пациентов
с карциномой Меркеля: первые
результаты программы раннего
доступа в России

с. 53

Рисунок на обложке:
фотографии моноклональных антител



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

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77-57 379 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



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

Злокачественные опухоли

Том 9 №1 • 2019

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С. А. Тюлядин, 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., ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Н. В. Жуков, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

Е. Н. Имянитов, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-
Петербург, Россия

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

В. М. Моисеенко, д.м.н., проф., ГБУЗ «СПб
КНПЦСВМП (о)», Санкт-Петербург, Россия

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

Р. В. Орлова, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СПГУ,
Санкт-Петербург, Россия

И. В. Поддубная, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО
«РМАНПО», Москва, Россия

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

А. Г. Румянцев, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ
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, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

И. Е. Хатьков, д.м.н., проф., 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, д.м.н.

А. А. Хисамов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

В. В. Бредер, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Л. Ю. Владимиров, д.м.н., проф., ФГБУ
«РНИОИ», Ростов-на-Дону, Россия

Г. П. Генс, д.м.н., ФГБОУ ВО «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 «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Р. Е. Израйлов, д.м.н., проф., ГБУЗ МКНЦ,
Москва, Россия

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

И. В. Колядина, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО
РМАНПО 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
университет «Реавиз», Самара, Россия

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

Т. В. Митин, д-р, Орегонский университет
здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

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

А. Э. Протасова, проф., ФГБОУ ВО СПГУ, Санкт-
Петербург, Россия

Г. А. Раскин, д.м.н., ФГБУ «РНЦХТ им. акад.
А. М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия

Д. Л. Ротин, д.м.н., ГБУЗ «ГКБ им.
С. П. Боткина», Москва, Россия

И. В. Рыков, к.м.н., ФГБУЗ «СПб больница РАН»,
Санкт-Петербург, Россия

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

А. С. Тюлядина, д.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., проф., ГБУЗ МКНЦ, Москва,
Россия

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

Address for correspondence:
119 021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
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 FS77-57 379
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

© Onkoprogess Foundation

Please refer to the journal when
quoting



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

Malignant Tumours

Vol. 9 #1 • 2019

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, 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, DSc, 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

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

V. M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint
Petersburg Clinical Applied Research Center for
Specialized Types of Medical Care (Oncology), 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

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. Tsimafeyeu, 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

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, DSc
A. A. Khisamov

EDITORIAL BOARD

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

V. V. Breder, MD, PhD, DSc, 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

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., Saint
Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

G. A. Raskin, MD, PhD, A. M. Granov Russian
Research Center for Radiology and Surgical
Technologies, Moscow, Russia

D. L. Rotin, MD, PhD, DSc, S. P. Botkin City Clinical
Hospital, Moscow, Russia

I. V. Rykov, MD, PhD, St. Petersburg hospital of
the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg,
Russia

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

A. S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, 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

СОДЕРЖАНИЕ

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- 5 ОБНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО УРОТЕЛИАЛЬНОМУ РАКУ В ОТНОШЕНИИ ОГРАНИЧЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИ-PD1 ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ
О. А. Гладков, В. Б. Матвеев, Тимур Митин, Д. А. Носов, А. М. Попов
- 6 ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РАКОВЫЙ РЕГИСТР. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ЗАДАЧИ И СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ
С. Н. Минаков, Ю. В. Левина, М. Ю. Простов

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 10 ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ PD-L1 У ПАЦИЕНТОВ С УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ
Л. Э. Завалишина, П. Е. Повилайтите, Г. А. Раскин, Ю. Ю. Андреева, А. В. Петров, Е. А. Харитонов, И. М. Пугач, Г. А. Франк, А. А. Румянцев, И. В. Тимофеев, С. А. Тюлядин
- 16 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСПРЕССИИ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ НА ПОКАЗАТЕЛЬ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
Р. В. Орлова, А. К. Иванова, Г. А. Раскин, С. И. Кутукова, А. В. Андросова
- 22 ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ НА КОЛИЧЕСТВО КОПИЙ ОНКОГЕНОВ MYC, MYCN В КЛЕТКАХ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА
А. Н. Чернов
- 29 СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Г. А. Раскин, Г. М. Манихас, А. И. Яременко, Ю. В. Иваськова, С. С. Божор
- 38 ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ МАЛОГО ТАЗА В ПЛАНИРОВАНИИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА
М. Ш. Шихзадаев, М. И. Школьник, А. А. Станжевский, О. А. Богомолов, А. Л. Долбов
- 42 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Т. А. Снежко, Л. Ю. Владимирова, М. Н. Черняк, Ю. С. Шатова, И. С. Миташок

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 47 КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТАМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ
М. Ю. Рыков

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 53 АВЕЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРЦИНОМОЙ МЕРКЕЛЯ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ РАННЕГО ДОСТУПА В РОССИИ
К. В. Орлова, В. В. Назарова, Н. Н. Петенко, Л. В. Демидов

CONTENTS

LETTER TO THE EDITOR

- 5 UPDATING ON CRITICAL PRACTICE GUIDELINES OF UROTHELIAL CANCER IN POINT OF OPERATIONAL LIMITATIONS WHEN USING FIRST LINE ANTI-THERAPY
O.A. Gladkov, V.B. Matveev, Timur Mitin, D.A. Nosov, A.M. Popov
- 6 POPULATION-BASED CANCER REGISTER. FUNCTIONALITY, CHALLENGES, AND EXISTING PROBLEMS
S. N. Minakov, Yu. V. Levina, M. Y. Prostov

OWN RESEARCH

- 10 ASSESSMENT OF PD-L1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH UROTHELIAL CANCER WITH CONTRAINDICATIONS TO PLATINUM-BASED THERAPY
L. E. Zavalishina, P. E. Povilaitite, G. A. Raskin, Yu. Yu. Andreeva, A. V. Petrov, E. A. Kharitonova, I. M. Pugach, G. A. Frank, A. A. Rummyantsev, I. V. Tsimafeyeu, S. A. Tjulandin
- 16 EVALUATION OF THE IMPACT OF CXCR4, CCR10 CHEMOKINE RECEPTOR EXPRESSION IN TUMOR TISSUE ON RELAPSE-FREE SURVIVAL IN COLON CANCER PATIENTS
R. V. Orlova, A. K. Ivanova, G. A. Raskin, S. I. Kutukova, A. V. Androsova
- 22 THE IMPACT OF THE NERVE GROWTH FACTOR ON THE NUMBER OF MYCC, MYCN ONCOGENE COPIES IN HUMAN MEDULLOBLASTOMA CELLS
A. N. Chernov
- 29 SYSTEMIC INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL MICROENVIRONMENT IN PROGNOSIS OF SOLID TUMORS
S. I. Kutukova, N. P. Belyak, G. A. Raskin, G. M. Manikhas, A. I. Yaremenko, Yu. V. Ivaskova, S. S. Bozhor
- 38 THE SIGNIFICANCE OF PELVIS POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY FOR SURGICAL PLANNING IN PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER
M. Sh. Shikhzadaev, M. I. Shkolnik, A. A. Stanjevskiy, O. A. Bogomolov, A. L. Dolbov
- 42 HEPATIC ARTERY IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER
T. A. Snezhko, L. Yu. Vladimirova, M. N. Chernyak, Yu. S. Shatova, I. S. Mitashok

REVIEWS AND ANALYSIS

- 47 QUALITY OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN URAL FEDERAL DISTRICT
M. Yu. Rykov

CLINICAL NOTES

- 53 AVELUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MERKEL CELL CARCINOMA: INITIAL RESULTS OF EARLY ACCESS PROGRAM IN RUSSIA
K. V. Orlova, V. V. Nazarova, N. N. Petenko, L. V. Demidov

ОБНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

О. А. Гладков¹, В. Б. Матвеев², Митин Тимур³, Д. А. Носов⁴, А. М. Попов⁴

1. Медицинский центр «Эвимед», Челябинск, Россия. 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. 3. Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, США. 4. ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Авторы экспертной группы по разработке клинических рекомендаций посчитали необходимым довести до онкологов информацию об изменениях в клинических рекомендациях по лекарственному лечению метастатического уротелиального рака в связи с ограничением показаний к применению анти-PD-1 терапии у больных раком мочевого пузыря. На основании предварительных результатов клинического исследования FDA и EMA выпустили пресс-релиз (2018 г.), предписывающий ограничить применение атезолизумаба и пембролизумаба в качестве монотерапии у ранее не леченных пациентов метастатическим раком мочевого пузыря с противопоказаниями к назначению цисплатина при отсутствии экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани.

5.1. Лечение

Лечение диссеминированной болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. Основным методом является лекарственная терапия. Выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функцией почек (рис. 2).

Платиносодержащая комбинированная ХТ (MVAC, цисплатин + гемцитабин) является стандартной и способствует увеличению продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Более низкая токсичность комбинации «цисплатин + гемцитабин» способствует более частому применению её в качестве стандартного режима. Высокодозный MVAC с использованием Г-КСФ обеспечивает большую плотность дозы, менее токсичен, чем стандартный MVAC, и обеспечивает большую частоту полных ответов и 2 летнюю выживаемость.

Интенсификация лечения за счёт добавления паклитаксела к цисплатину и гемцитабину не привела к значимому улучшению общей выживаемости. Однако частота общего ответа опухоли на лечение была выше на 12% в группе трёхкомпонентного режима в сравнении со стандартной комбинацией.

Карбоплатин-содержащая ХТ не является эквивалентной комбинациям на основе цисплатина и не должна рассматриваться в качестве замены или стандарта (исключение может быть сделано для отдельных клинических ситуаций, при которых лечение цисплатином противопоказано). Несколько исследований II фазы, посвящённых сравнению карбоплатина и цисплатина, указывают на более низкую эффективность режимов с карбоплатином. Более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатин-содержащей ХТ. Причинами отказа от использования цисплатина являются состояние по шкале ECOG >1 балла, клиренс креатинина 2 ст., CH III класса по NYHA. При противопоказаниях к введению цисплатина могут быть использованы комбинации на основе карбоплатина либо монотерапия гемцитабином или таксанами.

При противопоказаниях к введению цисплатина ингибиторы контрольных точек иммунного ответа атезолизумаб 1200 мг в/в 1 раз в 21 день или пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день могут быть использованы только у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$ или при комбинированном показателе позитивности CPS (Combined Positive Score) ≥ 1 соответственно.

Письмо в редакцию

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-6-9

Цитирование: Минаков С. Н., Левина Ю. В., Простов М. Ю. Популяционный раковый регистр. функциональные возможности, задачи и существующие проблемы // Злокачественные опухоли 2019;9(1):6–9

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РАКОВЫЙ РЕГИСТР. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ЗАДАЧИ И СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

С. Н. Минаков, Ю. В. Левина, М. Ю. Простов

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме: Внедрение возможностей использования современных информационных технологий в организационную и лечебную деятельность медицинских организаций системы здравоохранения Российской Федерации (РФ) является одним из важнейших инструментов по реализации государственной политики обеспечения населения качественной медицинской помощью. Информационные системы (ИС) позволяют осуществлять мониторинг и учёт пациентов со злокачественными новообразованиями, отражать данные по диагностике, лечению, представлять различные тематические аналитические отчёты, что повышает оперативность анализа данных, эффективность методов диагностики, что, в свою очередь, позволяет проводить качественное лечение больных злокачественными новообразованиями и осуществлять своевременный контроль за их состоянием.

Ключевые слова: показатели деятельности онкологической службы, учёт пациентов со злокачественными новообразованиями, раковый регистр.

В настоящее время системы персонифицированного учёта получают всё большее распространение в самых различных отраслях. Система здравоохранения не стала исключением. Общепризнанным является тот факт, что ведение персонифицированного учёта пациентов (по различным профилям заболеваний) позволяет в значительной мере улучшить качество и эффективность медицинского обслуживания, обеспечить своевременность оказания медицинской помощи и, одновременно с этим, вести оперативный контроль за своевременностью и полнотой оказания медицинской помощи.

Для учёта пациентов с онкологическими заболеваниями разработаны различные программные продукты, объединённые одной целью: отразить объективную ситуацию с распространённостью злокачественных новообразований и состоянием онкологической помощи населению в различных субъектах РФ.

Регистрация случаев злокачественных новообразований — это организация (в настоящее время в электронном виде) оперативного сбора, хранения, анализа и представления информации о пациентах с онкологическими заболеваниями.

В мире организация раковых регистров началась с середины прошлого века, с 1942 г. под покровительством Датского ракового общества начал работу первый популяционный регистр рака. Это старейший регистр обслуживает все население Дании, ведёт пожизненное наблюдение за больными. В публикации МАИР «Рак на пяти континентах» 10 том (2012) представлены 290 регистров из 68 стран мира.

В настоящее время в различных частях мира функционируют более 300 раковых регистров. Они покрывают примерно 5–7% мировой популяции. В развитых странах процент покрытия популяции гораздо выше, чем в развивающихся.

В МНИОИ им. П. А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИРЦ») для проведения качественного учёта онкологических заболеваний в РФ была разработана методическая платформа формирования регистра онкологических больных, на основе которой в 1999 году была создана

первая версия информационно-аналитической системы (ИАС) ракового регистра ИАС «Канцер-регистр». ИАС «Канцер-регистр» (свидетельство о государственной регистрации № 2 011 617 156) обеспечена системой проверки информации и мерами по защите и охране конфиденциальности информации, соответствующим с Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных», рекомендациям МАИР (Международное агентство по изучению рака) и МАРР (Международная ассоциация раковых регистров).

Для детального анализа данных в ИАС «Канцер-регистр» реализована подсистема OLAP (online analytical processing), которая обеспечивает:

- построение произвольной выборки пациентов, с помощью произвольных запросов, которые могут быть объединены в формулы;
- возможность строить хранилище данных в режиме реального времени, содержащее произвольный набор полей (система позволяет анализировать весь набор собираемых полей, число которых превосходит 180, а также оперировать вычислимыми полями);
- произведение расчёта любого показателя по произвольному срезу хранилища данных;
- включение актуальных данных по численности населения субъектов РФ в обновление программы при выпуске любой версии;
- расчёт «грубых» (интенсивных) показателей (заболеваемость и смертность) для произвольных возрастных групп;
- расчёт стандартизованных показателей (по мировому стандарту возрастного распределения населения);
- расчёт кумулятивных показателей для произвольных возрастных групп;
- расчёт кумулятивных рисков для произвольных возрастных групп;
- расчёт медиан и арифметических средних возрастов;

- расчёт статических ошибок показателей;
- расчёт доверительных интервалов показателей;
- расчёт показателя выживаемости прямым методом, методом Каплана-Мейера. Возможен расчёт скорректированной и нескорректированной выживаемости. Возможен расчёт относительной выживаемости.

В Российской Федерации в настоящий момент реализован проект популяционного федерального ракового регистра на базе ИАС «Канцер-регистр 6RF», который осуществляет сбор информации по всем 85 регионам РФ. На уровне субъекта РФ ведется персонифицированный учет онкологических больных. В более чем 60 регионах для этой цели применяется ИАС «Канцер-регистр 6FB/S». На федеральный уровень передается только обезличенная информация в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

Существуют два типа раковых регистров: госпитальные и популяционные. Госпитальные регистры ведут учет информации об онкологических пациентах, наблюдаемых в одной конкретной медицинской организации. Основной целью таких регистров является обеспечение оперативной и достоверной информации о больных со злокачественными новообразованиями, их лечении и исходах. Эти данные могут быть использованы не только с административной целью, но и для оценки качества и объема лечения на различных этапах оказания медицинской помощи в пределах данной медицинской организации. В определенной степени эти данные могут косвенно использоваться для оценки эпидемиологической ситуации (особенно в случаях централизации оказания медицинской помощи по профилю «онкология»). Но в целом данные госпитальных регистров не могут быть использованы для оценки онкологической ситуации, поскольку охватывают лишь определенную часть общего контингента онкологических пациентов на территории обслуживания конкретной медицинской организации. Таким образом при идеальной модели учета онкологических пациентов, госпитальные раковые регистры должны быть интегрированы в популяционные регистры или иметь возможность обмена данными.

Задачей популяционных раковых регистров является сбор данных обо всех новых случаях злокачественных новообразований, которые выявлены на определенной территории (город, область, республика, край). В этом случае появляется недоступная в госпитальном регистре возможность проведения статистического анализа с последующей оценкой показателей заболеваемости, распространенности, смертности, выживаемости и др. на данной территории. Кроме того, подобный анализ дает возможность оценить региональные особенности и выявить характерные тенденции в развитии эпидемиологии онкологических заболеваний. В популяционном раковом регистре подлежат учету больные с диагнозами, укладываемыми в рубрики C00-D09 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ICD-10), вне зависимости от генеза опухоли, пола и возраста заболевших. Заболевания, кодирующиеся другими рубриками МКБ-10, могут быть внесены в регистр только как сопутствующие онкологической патологии.

Функциональные возможности раковых регистров в принципе не ограничены и зависят от тех задач, которые поставлены перед онкологической службой. Но, в тоже время существует необходимый минимум функционала, который должен быть предусмотрен разработчиками раковых регистров, а именно возможность анализа распространенности и вида злокачественных новообразований в целом и по отдельным нозологиям, что позволит правильно определить приоритеты в разработке мероприятий, направленных

на снижение смертности от злокачественных новообразований, а также оценить эффективность проводимых мероприятий.

Выполнение определенных функций может быть обеспечено путем использования данных о случаях смерти по данным ЗАГСа или по информации из территориальных отделов ФОМС. В случае корректировки данных раковых регистров с данными из указанных источников конечная информация будет значительно достовернее и будет представлять более детальную характеристику больного и болезни, чем та, которая содержится в свидетельстве о смерти.

Своевременность и, главное, достоверность данных о вновь выявленных случаях заболеваний злокачественными новообразованиями, своевременное обновление информации о больных, включая информацию о сроках обследования, возможность получения полной информации о лечении больных, а также информирование о смерти пациентов позволит проводить анализ и даст возможность оперативно управлять организацией оказания медицинской помощи по профилю «онкология», что, в свою очередь, повысит качество медицинской помощи.

Практика использования дополнительных данных из других баз данных (так называемый линкидж) широко применяется в западных странах. Такими базами могут быть госпитальные регистры, база системы социального страхования, аптечной системы и др. Для такого совмещения требуется уникальный и универсальный для нескольких баз данных, идентификатор. В повседневной практике для этого часто используют сочетание ФИО, пола и даты рождения. Реже — номер паспорта, СНИЛС, номер страхового полиса и др. Но в этом случае возможны ошибки идентификации. Наиболее эффективным решением является введение единого национального идентификационного номера.

В городе Москве учет пациентов со злокачественными новообразованиями осуществляется при помощи Московского городского канцер-регистра (МГКР), который является региональным сегментом федеральной системы популяционного ракового регистра.

МГКР функционирует с 1994 года. В результате внедрения в работу онкологической службы города Москвы комплекса мероприятий по сбору, передаче, обработке и анализу информации о больных со злокачественными новообразованиями значительно увеличился объем собираемой информации, повысилась её качество и достоверность.

Основными задачами МГКР являются:

- персональный учет больных злокачественными новообразованиями;
- совершенствование и развитие автоматизированной системы персонального учета больных злокачественными новообразованиями;
- подготовка статистической государственной отчетности о больных злокачественными новообразованиями населения города Москвы;
- формирование системы оперативного динамического наблюдения за объемом и качеством лечения онкологических больных на уровне каждого административного округа города;
- подготовка справочно-информационных материалов для департамента здравоохранения города Москвы;
- оценка эффективности лечения и выживаемости больных злокачественными новообразованиями.

В 2013 году начался процесс перехода на ИАС «Канцер-регистр 6S», успешно закончившаяся в конце 2014 года. В настоящее время данная система полностью соответствует действующим

Письмо в редакцию

нормативно-правовым актам. Проводится работа по объединению децентрализованных баз данных (в частности МИС стационаров), ведущихся в отдельных учреждениях. Данный процесс сопровождается выверкой базы с обязательным исключением дублей. В 2017–18 годах была произведена интеграция с базой данных ТФОМС, позволяющая отследить жизненный статус всех состоящих на учёте пациентов, отследить миграцию пациентов. Кроме того, в 2018 году был внедрён модуль обеспечивающий электронный документооборот со стационарами онкологического профиля. Был реализован цифровой сбор протоколов на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования (приложение 8 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.04.1999 г. № 135). Реализована возможность формирования утверждённой государственной отчетности по профилю «онкология» (отчетная форма № 7 и № 35) и иных отчетов в произвольной форме и формате. Кроме того, в программном продукте предоставлен инструмент для визуализации данных, полученных аналитических таблиц, в виде диаграмм и графиков, картографического анализа.

Нормативно-правовой основой функционирования МГКР являются:

1. Приказ МЗ РФ № 420 от 23.12.96 «О создании Государственного ракового регистра».
2. Приказ МЗ РФ № 204 от 14.07.97 «Об организации центра информационных технологий в составе МНИОИ им. П. А. Герцена (РЦИТЭО)».
3. Приказ МЗ РФ № 135 от 19.04.99 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра».
4. Приказ МЗ РФ № 915н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «онкология»».
5. Информационное письмо Минздрава России № 17–7/10/2–1317 от 09.03.2016 «Об обеспечении ведения регионального сегмента системы мониторинга оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями с применением деперсонифицированной информационной системы мониторинга «Раковый регистр»».

Зоной компетенции МГКР является город Москва как отдельный субъект Российской Федерации, и содержится информация о более 300 тысяч пациентов города Москвы. МГКР является структурным подразделением организационно-методического отдела по онкологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». МГКР позволяет собирать демографические данные о пациентах, информацию о каждом диагнозе, в том числе информацию о стадировании по системе TNM, обстоятельства установления, пути маршрутизации и сроки обследования пациента на амбулаторном этапе. Реализована функция ввода информации о морфологическом типе опухоли, о результатах проведения ИГХ и выявленных мутациях. Для каждого диагноза собирается полная информация о процессе лечения: хирургическом, лекарственном, лучевом. Данные по каждому оперативному вмешательству, циклу лекарственной или лучевой терапии, фиксируются в регистрационной карте пациента. В ней же отражается информация о динамическом наблюдении, ответе на терапию, изменении в морфологии опухоли.

Вся информация собирается в структурированном виде, все заполняемые поля поддерживаются справочниками-кодификаторами, которые обеспечивают единые стандарты сбора информации по всей РФ.

Работа МГКР получила высокую оценку экспертами миссии ВОЗ/МАИР в ходе рабочего визита в Российскую Федерацию в ноябре 2018 года.

Таким образом, информатизация онкологической службы позволит использовать неискаженные данные статистики для оценки состояния здоровья населения, формирования районных, городских и территориальных программ здравоохранения, планирования деятельности внутри учреждений, анализировать качество оказания медицинской помощи по профилю «онкология» на всех этапах ее оказания, выявлять «слабые» места и принимать своевременные управленческие и кадровые решения. Персонифицированный учет расходования лекарственных препаратов (такая функция предусмотрена в некоторых программных продуктах) обеспечит экономию средств и рациональное применение схем лекарственной терапии.

Информация об авторах

Сергей Н. Минаков, к.м.н., заведующий организационно-методическим отделом по онкологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: sn.minakov@yandex.ru

Юлия В. Левина, специалист организационно-методического отдела по онкологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: levina_yuv@mail.ru

Михаил Ю. Простов, аналитик организационно-методического отдела по онкологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: prostomi@gmail.com

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-6-9

For citation: Minakov S. N., Levina Yu. V., Prostop M. Yu. Population-based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. Malignant Tumours 2019;9(1):6–9 (In Russ.)

POPULATION-BASED CANCER REGISTER. FUNCTIONALITY, CHALLENGES, AND EXISTING PROBLEMS

S. N. Minakov, Yu. V. Levina, M. Y. Prostop

Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Abstract: Introduction of possibilities ways of using modern information technologies in the organizational and therapeutic activities of medical organizations of the health care system of the Russian Federation (Russia) is one of the most important tools in implementation of the state policy of providing quality medical care to the population. Information systems (IS) allow to monitor and record data on patients with malignant neoplasms, to reflect diagnosis data, treatment, to present various thematic analytical reports, which increases the data analysis efficiency, diagnostic methods effectiveness, which, in turn, provides possibilities for high-quality treatment of patients with malignant neoplasms and timely monitoring of their condition.

Key words: indicators of cancer service performance, registration of patients with malignant tumors, cancer register

Information about the authors

Sergey N. Minakov, MD, PhD, head of the organizational and methodological department of oncology Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Yulia V. Levina, expert of the organizational and methodical department of oncology Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Prostop, analyst of organizational and methodological department of oncology Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Литература / References

1. Вальков М. Ю., Карпунов А. А., Коулман М. П., Аллемани К., Панкратьева А. Ю., Потехина Е. Ф., Валькова Л. Е., Гржибовский А. М. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения // Экология человека. 2017. № 5. С. 54–62.
2. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения). Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004; 7: 83–114.
3. Воробьев П. А., Вялков А. П., Якимов О. С. Фармакоэкономика в России. Первый опыт. М.: Ронк — Пуленк — Рорер; 1998: 7–9.
4. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. СПб. 2011; 407.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М. 2015; 236.
6. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть II. СПб. 2015; 248.
7. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. 250 с.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-10-15

Цитирование: Завалишина Л. Э., Повилайтите П. Е., Раскин Г. А., Андреева Ю. Ю., Петров А. В. и др. // Злокачественные опухоли 2019;9(1):10–15

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ PD-L1 У ПАЦИЕНТОВ С УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ

Л. Э. Завалишина¹, П. Е. Повилайтите², Г. А. Раскин³, Ю. Ю. Андреева¹, А. В. Петров², Е. А. Харитонов⁴,
И. М. Пугач, Г. А. Франк¹, А. А. Румянцев⁵, И. В. Тимофеев⁴, С. А. Тюляндин⁵

1. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. 2. ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия. 3. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. 4. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия. 5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Введение. Уротелиальный рак во всем мире находится на 7 и 17 местах среди всех злокачественных опухолей у мужчин и женщин соответственно. Появление новых иммунотерапевтических препаратов открывает новые возможности для лечения таких пациентов, особенно учитывая группу пациентов, имеющих противопоказания к назначению препаратов платины. Применение иммуноонкологических препаратов требует определения экспрессии PD-L1, для которого используются различные диагностические системы. Актуальным является вопрос о сопоставлении результатов определения экспрессии PD-L1 разными методами.

Материалы и методы. Исследования проведено на 100 образцах операционного и биопсийного материала уротелиального рака. Для исследования были использованы два клон антител 22C3 и SP142 с соответствующими системами детекции. Оценивалась экспрессия PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках.

Результаты. Исследование показало высокое совпадение негативного PD-L1 статуса опухоли, выявленного при использовании обоих диагностикумов (92% и 97%) и низкое совпадение результатов по позитивному PD-L1 статусу (67% и 43%).

Выводы. Таким образом, при получении негативного результата PD-L1 статуса уротелиального рака любым из исследованных диагностикумов не требуется повторное тестирование с другим антителом. При обнаружении позитивного статуса по одному тесту пациент может иметь негативный статус по другому тесту, что позволяет рекомендовать повторное тестирование в пограничных случаях с тестом, рекомендованным для предполагаемого для лечения препарата.

Ключевые слова: уротелиальный рак, оценка экспрессии PD-L1, ингибиторы контрольных точек, непереносимость препаратов платины

Уротелиальный рак мочевого пузыря во всем мире находится на 7 и 17-м местах среди всех злокачественных новообразований у мужчин и женщин соответственно. С каждым годом частота встречаемости данного злокачественного новообразования в российской популяции возрастает. Выбор вариантов лечения метастатического уротелиального рака, характеризующегося плохим прогнозом, до последних лет был весьма ограничен. Большой проблемой терапии уротелиального рака является также и то, что более 50% пациентов с прогрессирующей уротелиальной карциномой не могут получить высокотоксичную химиотерапию на основе цисплатина в качестве терапии первой линии из-за неудовлетворительного состояния и сопутствующих заболеваний [1]. Замена цисплатина карбоплатином не дает желаемого увеличения эффективности, и, кроме того, 20% больных не могут получить или прерывают лечение карбоплатином [2]. Новым подходом к терапии этих злокачественных опухолей стала разработка новых подходов, а именно иммунотерапия, т.е. применение ряда препаратов, влияющих на ключевые точки противоопухолевого иммунитета. Опухолевые клетки умеют уклоняться от иммунной системы организма с помощью различных механизмов, в том числе

путем гиперэкспрессии лиганда программированной клеточной смерти PD-L1. Этот процесс как на опухолевых клетках, так и на иммунных клетках микроокружения в различных типах рака, в том числе и в уротелиальном.

Атезолизумаб — первый ингибитор контрольных точек, одобренный для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии. Одобрение атезолизумаба в первой линии терапии больных, которые не подлежат лечению цисплатином, было основано на результатах крупного исследования II фазы IMvigor211, в котором принимали участие 123 пациента из 47 исследовательских центров [3]. Атезолизумаб применяли в стандартной схеме (1200 мг внутривенно каждый 21 день до прогрессирования). Основной конечной точкой, оцениваемой в исследовании, была объективная частота ответа, как во всей популяции больных, так и у пациентов с экспрессией PD-L1. Медиана наблюдения составила 17,2 месяца. Оцененная объективная частота ответа 23% во всей популяции и 28% у пациентов с выраженной экспрессией PD-L1 достоверно превышала исторический контроль. Ответы были долговременными; медиана продолжитель-

ности ответа не была достигнута. Медиана общей выживаемости составила 15,9 месяцев [4].

В этом исследовании PD-L1 положительный статус опухоли определяли как наличие 5% и более окрашенных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль. Определение экспрессии PD-L1 проводилось иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител SP142 (Ventana). Для оценки биомаркеров использовались архивные парафиновые блоки ткани опухоли, фиксированной формалином.

Вторым иммуноонкологическим препаратом, который применяется для терапии этой группы пациентов, стал пембролизумаб [4]. Решение об ускоренном одобрении пембролизумаба в качестве терапии первой линии было принято более года назад на основе результатов 2 фазы клинического исследования KEYNOTE-052 [4]. В нём участвовали 370 пациентов, которым невозможно было назначить лечение на основе цисплатина. Все пациенты получали пембролизумаб (200 мг, внутривенное введение каждые 3 недели). Основной конечной точкой была скорость объективного ответа. При медиане наблюдения 11,5 месяцев показатель объективного ответа составил 28,9%, медиана продолжительности ответа не была достигнута [5]. Медиана общей выживаемости от начала назначения пембролизумаба составила 11,5 месяцев, показатели 6- и 12-месячной общей выживаемости оказались 67,2% и 47,5% соответственно. PD-L1 в сочетании с положительной оценкой в 10% и более ассоциировался с более высокой частотой ответов (47,3%) и лучшей общей выживаемостью (18,5 месяцев). Частота ответов была существенно выше у пациентов с экспрессией PD-L1 и составила 39%.

В данном исследовании PD-L1-положительный статус опухоли определялся как процентное содержание клеток (опухолевых клеток, макрофагов или лимфоцитов), экспрессирующих PD-L1 в биопсии опухоли в 10% и более. Определение проводилось иммуногистохимическим методом с помощью клонированных антител 22C3 (Agilent Technologies) на тканях, фиксированных формалином и залитых в парафин. Использовался закрытый набор для фармакодиагностики PD-L1 IHC 22C3 PharmDx (Dako, Inc.)

Замена химиотерапии ингибиторами контрольных точек прошла всесторонне успешно. В исследованиях IMvigor210 и KEYNOTE-052 только 8% и 5% пациентов прекратили лечение атезолизумабом и пембролизумабом, соответственно, из-за неприемлемой токсичности. Частота серьезных нежелательных явлений составила 16% для обоих препаратов. Помимо снижения токсичности, применение атезолизумаба и пембролизумаба позволило повысить эффективность за счет увеличения скорости ответа в два раза по сравнению с химиотерапией у всех больных, а у пациентов с наличием позитивного PD-L1 статуса опухоли — в 3 раза. Таким образом, результаты этих клинических исследований показали, что больные, которые ранее не могли получать лечение, теперь получили более эффективную возможность терапии.

Однако эти исследования продемонстрировали и объективные трудности при тестировании статуса PD-L1 у больных уротелиальным раком, которые возникали из-за наличия различных диагностических и аналитических систем, а также инструментальных платформ, на которых проводятся исследования. Кроме того, для различных клонов антител (22C3 и SP142) существуют разные пороговые значения (cut-off) и способы оценки наличия положительной реакции, разработанные производителями диагностических наборов. Не решен однозначно вопрос и о том, в каких клетках необходимо оценивать экспрессию PD-L1 — только в опухолевых (ОК), только в иммунных (ИК), или и в ОК, и в ИК. Рекомендации производителей строго регламентируют применение одного конкретного диагностикума для конкретного лекар-

ственного препарата. Поэтому вопрос гармонизации результатов при использовании различных диагностических систем остаётся крайне актуальным, особенно с учетом того, что исследования по гармонизации использования различных диагностических тестов проведены в основном для немелкоклеточного рака легкого, а для уротелиального рака такие исследования немногочисленны и проведены на ограниченных выборках. В настоящее время во многих отделениях патологической анатомии в России имеются в наличии не все автоматизированные платформы и реагенты для *in vitro* диагностики, а использование всех диагностикумов для каждого случая является финансово затратным. Отсутствие единой методики определения рецептора PD-L1 усложняет процесс отбора пациентов для иммунотерапии уротелиального рака. Отсутствие единых диагностических рекомендаций может отрицательно влиять на выбор терапии и как следствие — на эффективность лечения и выживаемость пациентов. Таким образом, правильная диагностика и, следовательно, правильная терапия не только влияют на эффективность лечения, но и на снижение стоимости лечения. Поэтому актуальным остается вопрос о сопоставлении результатов, полученных с помощью различных диагностикумов, инструментов и систем оценки результатов.

Задачей многоцентрового совместного исследования, проведенного Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) и Российским обществом патологоанатомов, являлось сравнение результатов иммуногистохимической оценки экспрессии PD-L1 опухолевыми и иммунными клетками при использовании диагностических систем (22C3 и SP142) двух производителей (Agilent Technologies и Ventana), применение различных систем оценки результатов тестирования, изучение сопоставимости результатов количественной оценки экспрессии PD-L1 статуса опухоли при использовании различных пороговых значений положительного статуса [6]. В связи с наличием различных cut-off, принятых в настоящее время, и с появлением результатов новых клинических исследований, возможно изменение ныне существующих критериев оценки, поэтому определение фактического количества позитивно окрашенных ОК и ИК с помощью 2 исследуемых антител является актуальной задачей данного исследования.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 100 образцов операционного и биопсийного материала уротелиального рака мочевого пузыря, предоставленных кафедрой патологической анатомии РМАНПО (60 случаев) и Ростовского патологоанатомического бюро (40 случаев). Пациенты были преимущественно мужского пола (89%), средний возраст — 63 года (29–87 лет), стадия T1–45% (45/100), T2–45% (45/100), по степени дифференцировки опухоли в 47% случаев (47/100) были высокодифференцированными (High Grade). Все парафиновые блоки содержали достаточное количество материала для исследования экспрессии белка 2 антителами с использованием как позитивного, так и негативного контролей.

Исследование проводилось иммуногистохимическим методом с использованием набора PD-L1 IHC 22C3 PharmDx (Dako, Inc.) и антител PD-L1 SP142 с системой детекции OptiView DAB IHC Detection Kit с амплификацией сигнала (Ventana Medical Systems, Inc.). С каждого образца опухоли делали по 2 среза для исследования и контрольные срезы для негативного контроля. В качестве контроля применяли стекла с образцами клеточных культур (NCL-H226-позитивная клеточная линия и MCF-7 — негативная клеточная линия), образцы ткани миндалин (для 22C3 и SP142) и плаценты (для SP142) в каждом цикле постановки

Собственные исследования

реакции. Для всех антител применялся автоматизированный метод иммуногистохимического исследования, для 22C3 исследование проводилось на автостейнере Avtostainer Link 48 (ASL48) (Dako, Inc.) с использованием оптимизированного закрытого протокола, заложенного в автоматизированную платформу. Для постановки реакции с антителом SP142 (Ventana Medical Systems, Inc.) использовался иммуногистостейнер VENTANA BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc.) по протоколам, рекомендованным в инструкциях к антителам и системой внешнего контроля качества NordiQC.

На первом этапе анализа оценивалась правильность окрашивания позитивных и негативных клеточных линий и позитивного тканевого контроля (ткань миндалин и плаценты). Затем проводили оценку иммуногистохимических реакций на образцах уротелиального рака. Для каждого антитела наличие фактической иммуногистохимической реакции как в ОК, так и в ИК оценивали визуально (Manual Scoring), а также оценивали PD-L1 статус опухоли по пороговым значениям (cut-off), рекомендованным в настоящее время для рака мочевого пузыря: 22C3: отношение ОК+ИК, экспрессирующих PD-L1, ко всем клеткам в образце $\geq 10\%$, а для SP142: ИК $\geq 5\%$. Также для каждого из антител применяли точки отсечения в 1%, 10%, 25% и 50% для ОК и ИК.

В соответствии с рекомендациями по оценке результатов экспрессии PD-L1 оценивалось только наличие мембранного окрашивания в опухолевых и иммунных клетках независимо от его интенсивности.

Все полученные препараты анализировались визуально независимо друг от друга 4 патоморфологами и затем сканировались для создания цифрового архива изображений. При расхождении в оценке препаратов специалисты принимали консенсусное решение.

Все полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с определением корреляционных коэффициентов Пирсона.

Результаты

В результате иммуногистохимического исследования было получено 200 препаратов с иммуногистохимическими реакциями с 2 антителами 22C3 и SP142.

При использовании cut-off в 1% экспрессии на ОК было выявлено 22 позитивных образца (78 — негативных) при использовании антитела 22C3 и 8 позитивных образцов (92 — негативных) при использовании антитела SP142. При использовании более высоких значений cut-off (10, 25 и 50%) все антитела выявляли 6–7% положительных образцов (6 — SP142, 7–22C3), кроме того, уменьшалось число позитивных образцов при cut-off 25 и 50% до 4–5%.

Анализ экспрессии PD-L1 в ИК был проведен с использованием аналогичного подхода. Диагностикум на основе антитела 22C3 идентифицировал как позитивные 50 образцов из 100 и SP142–42 из 100. Повышение порогового значения для ИК приводило к резкому уменьшению числа позитивных случаев: при 10%-барьере выявлено 3 (SP142) и 6 (22C3) случаев из 100. Дальнейшее повышение пороговых значений приводило к уменьшению позитивных случаев примерно вдвое. Рисунок 1 отражает корреляцию между тестами по экспрессии PD-L1 на ИК и ОК.

После непосредственной оценки на препаратах количества ОК и ИК, окрашенных анти-PD-L1 антителами, PD-L1 статус образца уротелиального рака определяли в соответствии с принятыми в настоящее время cut-off для каждого маркера. Определение PD-L1 статуса опухоли с использованием этих критериев выявило наличие различного количества позитивных случаев при использовании двух анти-PD-L1 антител: для SP142–9% и 22C3–11% из 100 исследованных случаев. Различалось и количество выявляемых по наличию мембранного окрашивания клеток. Однако

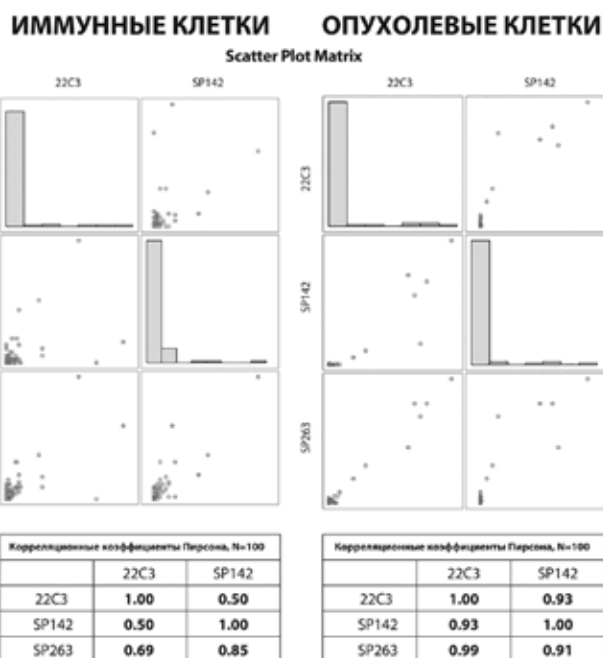


Рисунок 1.

Таблица 1. Согласие между тестами 22C3 и SP142 в негативных и позитивных случаях на основании стандартных cut-off

Вероятность негативного Теста В при условии негативного Теста А		
Тест А	Тест В	
	22C3 ОК+ИК/все клетки $\geq 10\%$	SP142 ИК $\geq 5\%$
SP142	91%	—
22C3	—	97%
Вероятность позитивного Теста В при условии позитивного Теста А		
SP142	67%	—
22C3	—	43%

количество окрашенных ИК было выше, чем опухолевых при использовании 2 критериев оценки — SP142: 45% ИК и 8% ОК, 22C3: 55% ИК и 24%. Коэффициенты корреляции Пирсона для ИК были 0,5, 0,69 и 0,85 между SP142 и 22C3. Для ОК коэффициент корреляции Пирсона составил 0,93. Таблица 1 отражает вероятность согласия между двумя тестами в случае негативной и позитивной экспрессии.

Сопоставление результатов PD-L1 статуса, полученного при использовании разных оценочных систем, выявило следующие закономерности:

1. Пациенты с негативным статусом по SP142 имеют также негативный статус по 22C3 в 92% случаев;
2. Пациенты с негативным статусом по 22C3 имеют также негативный статус по SP142 в 97% случаев;
3. Пациенты с позитивным статусом по SP142 имеют также позитивный статус по 22C3 в 67% случаев;
4. Пациенты с позитивным статусом по 22C3 имеют также позитивный статус по SP142 в 43% случаев;

Обсуждение

Сложность в тестировании статуса экспрессии PD-L1 при уротелиальном раке обусловлена наличием различных диагностических реагентов, оценочных систем, рекомендациями производителей о жесткой привязке диагностикума к лекарственному препарату. Наличие таких различных подходов обуславливает необходимость исследования конкордантности между различными диагностикумами и изучение возможности использования разных диагностических систем для определения чувствительности к препарату и/или прогноза ответа на терапию [7].

Для немелкоклеточного рака легкого был уже проведен ряд подобных исследований по гармонизации применения диагностических антител — 22C3, 28.8, SP263 и SP142 (исследования Blueprint, Germany Study и др). Анализ этих работ показал сходные результаты, выявившие высокое совпадение данных, полученных с помощью антител 22C3, 28.8 и SP263.

Антитела показали меньшую согласованность результатов с другими антителами, но большую выявляемость экспрессии на ИК по сравнению с другими диагностикумами. Клон SP142 позиционируется как антитело для лучшего обнаружения именно ИК. Для уротелиального рака для SP142 приняты cut-off только для ИК. Системы оценки реакции для клонов 22C3, 28.8, SP263 были в первую очередь валидированы для оценки PD-L1 статуса на ОК.

В представляемом исследовании были изучены 100 образцов уротелиального рака, которые были окрашены с помощью 2 антител — 22C и SP142, применяемых в практике для назначения пембролизумаба и атезолизумаба у больных уротелиальным раком, ранее не получавших терапию и не являющихся кандидатами для лечения препаратами платины. Результаты независимой оценки экспрессии PD-L1 4 патологами были проанализированы как по совпадению выявляемости экспрессии PD-L1 на ИК и ОК разными антителами, так и по совпадению PD-L1 статуса пациентов по критериям cut-off, рекомендованным для каждого теста.

Количество опухолей с позитивным статусом по существующим оценочным критериям составило для SP142—9% и для 22C3—11%. Полученные результаты несколько ниже в сравнении с другими исследованиями [8]. Так, по данным M. Treiakova с соавторами, среди 235 образцов от 156 пациентов с уротелиальным раком были обнаружены 56 позитивных образцов (23,8%). Однако в нашем исследовании не проводился отбор пациентов по другим критериям, кроме наличия уротелиального рака и минимума клинических данных (пол, возраст, стадия и степень дифференцировки опухоли), поэтому меньшее число пациентов с позитивным статусом может быть связано с меньшим количеством исследованных случаев и наличием в представленной выборке T1 стадии почти в половине образцов (45%). Стоит отметить, что главной целью работы было сравнение уровня экспрессии при использовании различных диагностикумов в одном и том же образце опухоли, поэтому отбор пациентов по стадии или сравнение уровня экспрессии между первичной опухолью и метастазами не представлялись целесообразными, так как не соответствовали основной задаче. Оценка экспрессии в ткани метастазов для чистоты эксперимента (создание однородной группы больных) не проводилась. Нужно подчеркнуть, что в настоящее время как в исследованиях по эффективности ингибиторов контрольных точек, так и в практической деятельности в большинстве случаев оценка экспрессии PD-L1 проводится в ткани первичной опухоли, забор которой для иммуногистохимического анализа является достаточно простым у больных уротелиальным раком [3–6]. Однако возможное появление в будущем данных о дискордантности

экспрессии PD-L1 на клетках первичной опухоли и метастазов может повлиять на существующий подход [9].

В нашем исследовании было обнаружено более высокое число окрашенных ИК по сравнению с ОК со всеми маркерами (45% vs 8% SP142, 55% vs 24% 22C3). Коэффициенты корреляции Пирсона были для ИК — 0,5 между SP142/22C3 и для ОК — 0,93. В единственном крупном исследовании по сравнению экспрессии PD-L1, выявляемого различными тестами, M. Treiakova с соавторами указывают коэффициенты корреляции для всех образцов как 0,76–0,9 и 0,69–0,86 — для позитивных случаев. Наиболее высокое совпадение результатов обнаружено для пар 22C3/28.8 и 28.8/E1L3. N и более низкое для пар 22C3/SP142 и 28.8/SP142, что сходно с результатами, полученными при исследованиях по гармонизации для HMP. Аналогично для ИК наибольшие совпадения были для 22C3/28.8—0,85, 22C3/E1L3. N — 0,74. В целом тест SP142 во всех образцах имел значительно более низкую конкордантность SP142/22C3/28.8/E1L3. N — 0,3–0,38. В нашем исследовании коэффициент корреляции был несколько выше — от 0,5, но также мал для вывода о совпадении результатов. Наш анализ согласованности результатов для негативных и позитивных образцов различался. Так, для негативных образцов по 2 тест-системам было получено высокое совпадение результатов — 0,91 для SP142/22C3. Такие результаты позволяют считать, что оба маркера (22C3 и SP142) при использовании существующих систем оценки достоверно и с разницей менее чем 10% (9% — 0%) позволяют определить пациентов с негативным PD-L1 статусом без проведения повторного исследования с другими маркерами и решить вопрос о лекарственной терапии. При определении согласованности результатов для позитивного PD-L1 статуса опухоли были получены значительные расхождения результатов между 22C3 и SP142—43%. M. Treiakova с соавторами показали схожие результаты. Такое расхождение в выявлении опухолей с позитивным статусом экспрессии не позволяет рекомендовать использование только одного антитела для определения чувствительности к иммунотерапии. При обнаружении позитивного статуса по одному тесту пациент может иметь негативный статус по другому тесту с вероятностью 44–57%.

В заключение надо отметить, что проведенное исследование подтвердило возможность применения двух диагностических систем для определения PD-L1 статуса уротелиального рака с целью определения чувствительности к иммунотерапии. Использование диагностических систем с антителами SP142 и 22C3 по рекомендованным протоколам, системам оценки и инструментальным платформам показало, что при негативном статусе пациента по одному тесту он будет иметь негативный статус и по другому тесту, причем с высокой вероятностью в 97–100%. При обнаружении позитивного статуса по одному тесту пациент может иметь отрицательный статус с другим тестом с вероятностью 44–57%, что позволяет рекомендовать использовать повторное тестирование, особенно в пограничных случаях, с тестом, рекомендованным для предполагаемого к лечению препарата.

Собственные исследования

Информация об авторах

Лариса Э. Завалишина, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail: zavalishina1@mail.ru

Патриция Э. Повилайтте, д.б.н., руководитель, ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия

Григорий А. Раскин, д.м.н., руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Юлия Ю. Андреева, д.м.н., врач-патологоанатом, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Алексей В. Петров, врач-патологоанатом, ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия

Екатерина А. Харитонов, руководитель медицинского отдела Российского общества клинической онкологии, Москва, Россия

Георгий А. Франк, д.м.н., профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Алексей А. Румянцев, врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Илья В. Тимофеев, директор Бюро по изучению рака почки, директор Российского общества клинической онкологии, Москва, Россия

Сергей А. Тюляндин, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-10-15

For citation: Zavalishina L. E., Povilaitite P. E., Raskin G. A., Andreeva Yu. Yu., Petrov A. V., Kharitonova E. A., Pugach I. M., Frank G. A., Rummyantsev A. A., Tsimafeyev I. V., Tjulandin S. A. Assessment of PD-L1 expression in patients with urothelial cancer with contraindications to platinum-based therapy. *Malignant Tumours* 2019;9(1):10–15 (In Russ.)

ASSESSMENT OF PD-L1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH UROTHELIAL CANCER WITH CONTRAINDICATIONS TO PLATINUM-BASED THERAPY

L. E. Zavalishina¹, P. E. Povilaitite², G. A. Raskin³, Yu. Yu. Andreeva¹, A. V. Petrov², E. A. Kharitonova⁴, I. M. Pugach, G. A. Frank¹, A. A. Rummyantsev⁵, I. V. Tsimafeyev⁴, S. A. Tjulandin⁵

1. Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia. 2. State Budgetary Institution of Rostov Region Anatomic Pathology Bureau Rostov-on-Don, Russia. 3. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia. 4. Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia. 5. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract:

Background. Urothelial cancer ranks 7th and 17th of all the malignant tumors in males and females, respectively. Development of new immunotherapeutic drugs provides new possibilities in treatment of such patients, especially the patient population in whom platinum-based therapy is contraindicated. Administration of immuno-oncology drugs requires determination of PD-L1, for which various diagnostic systems are used. The question regarding correlation of results of determination of PD-L1 expression remains of concern.

Materials and Methods. The study was performed on 100 samples of surgical and biopsy samples of urothelial cancer. Two clones of 22C3 and SP142 with corresponding detection systems were used for the study. PD-L1 expression was assessed in tumor and immune cells.

Results. The study demonstrated a high correlation of negative PD-L1 tumor status determined using both diagnostic agents (92 % and 97 %) and low correlation of results of positive PD-L1 status (67 % and 43 %).

Conclusions. Thus, if a negative result of PD-L1 status of urothelial cancer is obtained using any of the diagnostic agents studied, repeated test with the other antibody is not required. If positive status is obtained in one test, the patient may have a negative status in the other test, which allows recommending a repeated testing in borderline cases using a test, recommended for the medicinal product intended for treatment.

Key words: urothelial cancer, PD-L1 expression assessment, checkpoint inhibitors, platinum-based treatment intolerance

Information about the authors

Larisa E. Zavalishina, MD, DSc Biol, Professor, Anatomic Pathology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia, e-mail: zavalishina1@mail.ru

Patricia E. Povilaitite, MD, DSc Biol, State Budgetary Institution of Rostov Region Anatomic Pathology Bureau, Rostov-on-Don, Russia

Grigori A. Raskin, MD, PhD, DSc, Head of Anatomic Pathology Department of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Yulia Yu. Andreeva, MD, PhD, DSc, Anatomic Pathologist, Professor, Anatomic Pathology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia.

Ekaterina A. Kharitonova, Medical Department Head, Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia

Georgy A. Frank, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Anatomic Pathology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia.

Aleksey A. Rumyantsev, oncologist, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Unit of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Ilya V. Tsimafeyeu, Director of Renal Cancer Research Bureau, Director of Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Pharmacology and Chemotherapy Unit of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Литература / Reference

1. Tsimafeyeu I, Tjulandin S. First-line checkpoint inhibitors in PD-L1-positive patients with advanced urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2018 Nov 20. doi: 10.1111/bju.14627. [Epub ahead of print].
2. Sonpavde G, Galsky MD, Latini D, Chen GJ. Cisplatin-ineligible and chemotherapy-ineligible patients should be the focus of new drug development in patients with advanced bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12: 71–73.
3. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Feb 24;391 (10122):748–757.
4. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7; 389 (10164): 67–76.
5. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Nov; 18 (11): 1483–1492.
6. Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 2018) 4524–4524. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524
7. Zavalishina L, Tsimafeyeu I, Povilaitite P, et al. RUSSCO-RSP comparative study of immunohistochemistry diagnostic assays for PD-L1 expression in urothelial bladder cancer. *Virchows Arch.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2453-7>.
8. Tretiakova M, Fulton R, Kocherginsky M, et al. Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression. *Mod Pathol.* 2018 Apr;31 (4):623–632.
9. Burgess EF, Livasy C, Hartman A, et al. Discordance of high PD-L1 expression in primary and metastatic urothelial carcinoma lesions. *Urol Oncol.* 2019 Jan 16. pii: S1078–1439 (19) 30002-X. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.01.002. [Epub ahead of print].

Собственные исследования

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-16-21

Цитирование: Орлова Р. В., Иванова А. К., Раскин Г. А., Кутукова С. И., Андросова А. В. Оценка влияния экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR4, CCR10 в опухолевой ткани на показатель безрецидивной выживаемости больных раком ободочной кишки // Злокачественные опухоли 2019;9(1):16–21

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСПРЕССИИ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ CXCR4, CCR10 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ НА ПОКАЗАТЕЛЬ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Р. В. Орлова^{1,2,5}, А. К. Иванова¹, Г. А. Раскин³, С. И. Кутукова^{2,4}, А. В. Андросова²

1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. 2. СПбГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер», Санкт-Петербург, Россия. 3. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. 4. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. 5. ГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Учитывая рост заболеваемости раком ободочной кишки, поиск новых вариантов лечения остается высоко актуальным для данной группы пациентов. Определение хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани может стать дополнительным фактором прогноза и использоваться при планировании адъювантной терапии.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, хемокиновые рецепторы, прогностический фактор, адъювантное лечение

Введение

Заболеваемость раком ободочной кишки, как в мире, так и в нашей стране, неуклонно растет (рис.1). За последние 20 лет рак ободочной кишки переместился в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на второе место [1,2].

По данным Каприна А. Д. и соавт., в 2016 году из всех впервые выявленных случаев рака ободочной кишки, удельный вес больных с I–II стадиями составил 46,3%. Из них радикальному лечению подлежало 63,6% больных; из них 68,7% больным выполнено хирургическое лечение и 31,3% проведено комплексное лечение, которое включало в себя операцию и адъювантную химиотерапию [1].



Рисунок 1. Распространенность злокачественных новообразований ободочной кишки в России в 2006–2016 годах. (Каприн А. Д. и соавт., 2016 г).

В известном исследовании MOSAIC, 64% больных (n=575) со II стадией заболевания имели высокий риск рецидива, и 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 составила 85,4%, а в группе адъювантной химиотерапии по схеме LV+5FU — 80,4%. В исследовательском анализе вероятность 6-летней общей выживаемости у пациентов со II стадией заболевания, относящихся к группе высокого риска, составила 85,0% и 83,3% в группах FOLFOX4 и LV5FU2, соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,61–1,36; p = 0,648, [3]). Отдельное внимание заслуживают пациенты с микросателлитной нестабильностью (MSI-H): по результатам оценки 17 исследований у пациентов с MSI-H при II стадии 5-летняя общая выживаемость составила 90% после только хирургического лечения без проведения адъювантной химиотерапии [4]. В большинстве случаев показатели выживаемости зависят не только от уровня проводимого лечения, но и от биологических особенностей опухоли. Так, известными прогностическими факторами, определяющими раннее метастазирование у больных после радикального лечения, являются: глубина опухолевой инвазии (параметр T), статус регионарных лимфоузлов (параметр N), морфологическая дифференцировка опухоли, лимфоваскулярная или периневральная инвазия, позитивные края резекции, перфорация опухоли, повышение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА) [5].

Тем не менее, до сих пор остается открытым вопрос: почему у пациентов с благоприятными факторами прогноза (ранняя стадия, высокая дифференцировка опухоли) через 6–12 месяцев могут возникнуть отдаленные метастазы и, наоборот, пациенты с неблагоприятными факторами прогноза (местнораспространенный процесс, повышенный уровень РЭА после хирургического лечения, глубокая инвазия — T4) длительное время могут находиться в ремиссии?

Метастазирование является сложным, многоступенчатым биологическим процессом, за каждый этап которого отвечают определенные агенты. В настоящее время далеко не все факторы, отвечающие за процесс метастазирования, известны и хорошо изучены. К одним из таких факторов могут быть отнесены цитокины. Так, из семейства цитокинов самым первым был исследован хемокиновый рецептор 4 (CXCR4), и определена его связь с появлением метастазов в легких при раке молочной железы [6].

Хемокины были впервые идентифицированы и получены в 1977 году, и первым — CXС-хемокин 4. В настоящее время обнаружено около 50 хемокинов, относящихся к 4 подсемействам, и идентифицированы 20 хемокиновых рецепторов [7].

Как известно, хемокины индуцируют хемотаксис многих типов клеток и являются необходимыми компонентами оптимальных межклеточных взаимодействий в индукции иммунологического ответа. В настоящее время хемокины представлены в основном четырьмя большими семействами: CXС (а), CC (в), C (у) и CX3C (8). Хемокины каждого из них взаимодействуют со своими поверхностными рецепторами: соответственно CXCR, CCR, CR, CX3CR [8].

Известно, что некоторые опухолевые клетки экспрессируют хемокиновые рецепторы, что во многих случаях способствует усилению роста опухоли. К настоящему времени наибольшее количество работ посвящено изучению хемокинов семейства CXС, к которому относятся IL-8, IP-10, Mig, SDF-1 α , GRO α , CXCL10, CXCL12 и др. [8,9].

Исследование по CXCR4, который экспрессируется многими опухолями, показало, что, как правило, он ассоциируется с резким усилением ангиогенеза, развитием метастазов и более агрессивным течением опухолевого процесса; очень часто этот рецептор обнаруживается в метастатических клетках [10,11].

Гипотеза о том, что хемокиновые рецепторы участвуют в процессе метастазирования в строго определенные органы, подразумевает, что в организме существуют очаги, выделяющие хемокины в системный кровоток. Наиболее вероятно, что клетки, синтезирующие данные цитокины, находятся в участках наиболее частого метастазирования опухолей. Gassmann et al. продемонстрировали путем использования прижизненной иммунофлуоресцентной микроскопии, что лиганд CXCL12 (рецептор CXCR4) секретируется эндотелиальными и Купферовскими клетками печени.

Muller et al. предположили, что регионарное метастазирование опухолевых клеток во многом схоже с процессами перемещения дендритных клеток в лимфатические узлы. Было показано, что опухолевые клетки при раке молочной железы и меланоме экспрессируют рецепторы CXCR4 и CCR7, соответственно, и лигандами для них являются CXCL12/SDF-1 (α) и CCL21/6Ckine. Эти лиганды в большом количестве секретируются в лимфатических узлах, печени и красном костном мозге — в местах наиболее часто выявляемых метастазов при данных типах опухолей [12]. Таким образом, была показана роль экспрессии данных рецепторов в распространении метастазов при меланоме и раке молочной железы.

Zeelenberg блокировал работу рецептора CXCR4 путем трансфекции внутрь клеток рака толстой кишки линии гена SDF-1, сцепленного с геном KDEL. SDF-KDEL задерживается в эндоплазматическом ретикулуме за счет KDEL-рецептора, и, связывая CXCR4 рецепторы, предотвращает их выход на поверхность клетки. При культивировании данных клеток *in vivo* было отмечено значительное снижение частоты метастазирования в легкие и печень и показано, что нарушение процессов метастазирования происходило не только из-за нарушения процессов проникновения

в ткани, доказанное ранее, но и из-за нарушения функционирования микрометастазов [13].

Sehgal et al. обнаружили, что рецептор CXCR4 экспрессируется в 57% случаев глиом головного мозга. Введение в культивируемые клетки анти-CXCR4 последовательности нуклеотидов, приводило к прекращению экспрессии данного рецептора. Клетки, подвергшиеся трансфекции, приостанавливали процессы деления и пролиферации [14]. Таким образом, было показано, что хемокиновые рецепторы также участвуют в процессах деления и пролиферации клеток глиом.

D. Uchida et al. путем подсчета клеток плоскоклеточного рака головы и шеи методами проточной цитометрии обнаружили, что повышение количества клеток, экспрессирующих рецептор CXCR4, увеличивает частоту метастазирования в регионарные лимфатические узлы [15].

Изучение зависимости метастазирования рака ободочной кишки от уровня экспрессии хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани является действительно высоко актуальным.

Цель исследования

Определить зависимость показателей выживаемости у пациентов раком ободочной кишки II стадией (T4N0M0) от экспрессии хемокиновых рецепторов (CXCR4, CCR10) в опухолевой ткани.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 53 больных раком ободочной кишки, которые проходили лечение в СПб ГБУЗ ГКОД в 2011 году и находились под нашим наблюдением в течение 5 лет. Все пациенты подвергались радикальному хирургическому лечению и имели одинаковую стадию процесса — pT4N0M0; адъювантная химиотерапия им не проводилась. Данная группа была схожа по объему хирургического вмешательства (на первичной опухоли и путях регионарного метастазирования), морфологическому исследованию и режиму последующего наблюдения.

Пациенты находились под динамическим контролем в течение 5 лет после хирургического вмешательства, и им выполнялись диагностические процедуры согласно стандартам наблюдения пациентов с колоректальным раком. Режим наблюдения пациентов, включенных в данное исследование, был следующим:

- 1) Физикальный осмотр каждые 3–6 месяцев в течение 2 лет, далее каждые 6 месяцев до 5 лет.
- 2) Определение РЭА в крови больного каждые 3–6 месяцев в течение 2 лет, далее каждые 6 месяцев до 5 лет.
- 3) КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза каждые 6–12 месяцев до 5 лет.
- 4) Фиброколоноскопия 1 раз в год.

Данный режим наблюдения выполнили 100% пациентов, включенных в исследование.

Распределение по гендерному и возрастному признакам было следующим: 26 мужчин и 27 женщин в возрасте от 28 до 76 лет, средний возраст составил 59.41 $\pm$ 8.62 год, медиана возраста — 61 год.

Как видно из таблицы 1, первичные опухоли располагались в различных отделах ободочной кишки и имели различную степень дифференцировки (G1, G2). Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение и определен риск раннего метастазиро-

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика больных раком ободочной кишки, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, pT4N0M0 (n=53)

Характеристика пациентов	(n=53, 100%)
Дифференцировка опухоли	
• G1	9 (16.9)
• G2	42 (79.3)
• G3	0 (0)
• G1+2	2 (3.8)
Локализация опухоли:	
• правые отделы ободочной кишки	12 (23)
• левые отделы ободочной кишки	41 (77)
Хирургическое лечение	
• резекция сигмовидной кишки	26 (49)
• левосторонняя гемиколэктомия	9 (17)
• резекция слепой кишки	4 (7.5)
• правосторонняя гемиколэктомия	8 (15)
• резекция поперечно-ободочной кишки	6 (11.5)

вания по следующим показателям: глубина опухолевой инвазии (T4), статус регионарных лимфоузлов при условии удаления не менее 12 лимфатических узлов (N0), дифференцировка опухоли (G1 или G2), микроскопическая сосудистая или периневральная инвазия (отсутствовали), перфорация опухоли (отсутствовала), край резекции (R0), уровень РЭА в послеоперационном периоде (в пределах нормальных значений).

Медиана наблюдения за больными составила 60 месяцев. С момента наблюдения в различные сроки были диагностированы отдаленные метастазы, в связи с чем все пациенты были разделены на 2 группы.

Больные, у которых в течение 5 лет появились отдаленные метастазы после хирургического лечения, составили 1 группу (31 пациент), а во 2 группу вошли пациенты, которые наблюдались в течение 5 лет после проведенной операции без прогрессирования опухолевого процесса (22 пациента).

Гистологические препараты и блоки всех пациентов были исследованы на экспрессию хемокиновых рецепторов CXCR4, CCR10 иммуногистохимическим методом. Материал поступал в лабораторию в виде фрагментов опухоли, залитых в парафин, и гистологических препаратов. Первым этапом выполнялся пересмотр гистологических препаратов. При микроскопическом исследовании выбирался блок с опухолью и нормальной слизистой. С данного блока нарезались срезы толщиной 4 мкм, которые помещали на стекла с поли-L-лизинным покрытием. Срезы подсушивались, депарафинировались и подвергались демаскировке антигенов при помощи цитратного буфера в условиях водяной бани, $t = 95^{\circ}\text{C}$, 30 минут, после чего они остывали при комнатной температуре и промывались трис-буфером с твином. Каждый срез обводился парафиновым карандашом, после чего осуществлялось ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода в течение 20 минут. Затем на каждый срез наносилось первое антитело — анти-CCR10, экспозиция длилась 30 минут на термостатике в условиях водяной бани при температуре 30°C . Антитело к CXCR4 инкубировалась в течение ночи при температуре $+2 - +8^{\circ}\text{C}$ (в условиях холодильной камеры), демаскировка антигенов на данном срезе не проводилась, в остальном протокол иммуногистохимического исследования

Таблица 2. Уровень экспрессии хемокиновых рецепторов)

Уровень экспрессии хемокиновых рецепторов (%)	Значение
0–30	Низкий уровень
30–70	Средний уровень
70–100	Высокий уровень

не отличался от CCR10. Визуализация реакции антиген-антитело осуществлялась при помощи системы EnVision Real (DAKO) и диаминобензидином в качестве хромогена. Оценивалась ядерная и цитоплазматическая реакция. Учитывая, что в настоящее время нет стандартов градации окраски для хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, нами была самостоятельно разработана шкала определения уровня экспрессии хемокиновых рецепторов: низкий, средний и высокий уровни (Раскин Г. А., 2012). Уровень экспрессии определялся процентом выявления рецепторов хемокинов в аденокарциноме толстой кишки (таблица 2).

Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался критерий корреляции Спирмена, для сравнительных характеристик использовался критерий Манн-Уитни, для оценки общей выживаемости использовался метод Каплана-Майера, для оценки влияния прогностических факторов на показатели выживаемости использовалась регрессионная модель Кокса. Все подсчеты производились с помощью программы Statistica (версия 10.0), MedCalc (версия 18.10.2).

Результаты

В таблице 3 наглядно представлены уровни хемокиновых рецепторов в исследуемых группах. В 1 группе большинство пациентов имело уровень хемокиновых рецепторов 30% и выше, тогда как в 2 группе превалировал низкий уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и, что важно отметить, у 9 больных уровень был негативным (0%).

При динамическом наблюдении у 1 группы пациентов было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в промежутке от 1 до 44 месяцев в виде метастазов в различные органы. Локализация метастазов, их число, а также количество пораженных органов представлены в таблице 4 (см. след. стр.).

Как видно из таблиц, у наибольшего количества пациентов отмечалось поражение печени, и преимущественное большинство больных имели множественные метастазы в различные органы.

Медиана безрецидивного периода составила 9,5 месяцев ($\pm 0,47$).

При исследовании CXCR4 получены следующие результаты: среднее значение данного показателя составило $50,00\% \pm 29,01\%$

Таблица 3. Уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в исследуемых группах

	1 группа (n=31)	2 группа (n=22)	P
Низкий уровень	5 (16.2%)	16 (72.8%)	< 0.001
Средний уровень	17 (54.8%)	2 (9%)	< 0.001
Высокий уровень	9 (29%)	4 (18.2%)	0.258

(95% ДИ от 39,36% до 60,64%) и варьировало в диапазоне от 0,00% до 95,00%. Медиана данного показателя — 50,00% (95% ДИ от 35,86% до 62,07%).

У всех пациентов данной группы экспрессия хемокинового рецептора CCR 10 оказалась равна 0.

Во 2 группе больных медиана безрецидивного периода не была достигнута: все пациенты пережили 60 месяцев наблюдения без рецидива заболевания.

При исследовании CXCR 4 получены следующие результаты: среднее значение данного показателя составило $27,73\% \pm 7,58\%$ (95% ДИ от 11,97% до 43,49%) и варьировало в диапазоне от 0,00 до 95,00%. Медиана данного показателя составила 15,00% (95% ДИ от 0,00% до 30,47%).

У всех пациентов данной группы экспрессия хемокинового рецептора CCR 10 была равна 0.

В таблице 7 указана взаимосвязь уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и показателей безрецидивной выживаемости по группам и уровням экспрессии.

При сравнении двух групп по уровню экспрессии CXCR4 с использованием критерия Манна-Уитни мы обнаружили, что в 1 группе уровень экспрессии оказался достоверно выше, чем во 2 группе ($U=201,50$; $Z=2,535$ $p=0,0113$) (рис. 1).

С целью оценки влияния уровня экспрессии CXCR4 на безрецидивную выживаемость, нами была построена регрессионная модель Кокса, которая достоверно показала наличие этой зависимости, $p=0,0157$ (95% ДИ 1,0024–1,0226).

Медиана безрецидивного периода оказалась достоверно ниже в I группе пациентов, где выявлена высокая экспрессия хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, что дает нам возможность сделать вывод: чем выше экспрессия хемокиновых рецепторов, тем агрессивнее опухоль и хуже показатели безрецидивной выживаемости.

Уровень экспрессии CXCR4

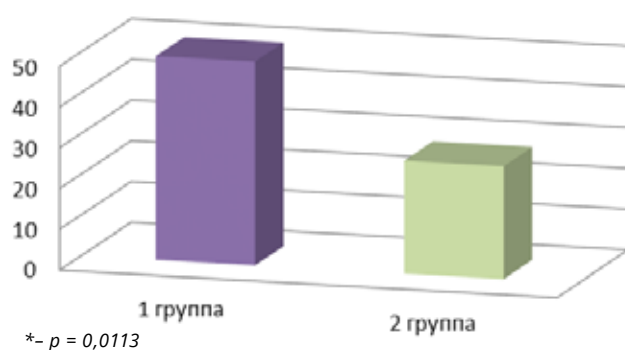


Рисунок 2. Сравнение уровня экспрессии CXCR4 в исследуемых группах.

Таблица 4. Локализация метастазов, их число, количество пораженных органов

Локализация метастазов	Количество пациентов (n)
• Печень	22
• Легкие	7
• Кости	1
• Лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства	7
• Местный рецидив	6
• Другие локализации (брюшина, паховые лимфоузлы, яичники, большой и малый сальник, пупочная область, надключичные лимфоузлы, мягкие ткани брюшной стенки, надпочечники)	10
Количество метастазов	
• 1	5
• более 1	25
• более 4	1
Количество пораженных органов	
• солитарные	5
• множественные	26

Обсуждение

Учитывая результаты нашего исследования, мы можем сделать вывод о том, что высокая экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани является неблагоприятным прогностическим фактором и может быть использована в качестве дополнительного аргумента при планировании адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки. Так, Yu X et al. в своей работе ассоциируют активацию пары CXCL12/CXCR4 с инвазией и отдаленным метастазированием у больных колоректальным раком [16]. Kim et al. путем анализа общей выживаемости больных раком толстой кишки достоверно доказал, что высокая экспрессия рецептора CXCR4 значительно уменьшает медиану выживаемости пациентов (27 против 10 месяцев, $P = 0,036$). Для больных меланомой данная корреляция была недостоверна [17]. Экспрессии хемокинового рецептора CCR10 в опухолевой ткани этой популяции больных выявлено не было, его дальнейшее изучение нецелесообразно, в литературе не описано случаев обнаружения данного рецептора в опухоли ободочной кишки. Однако для однозначного определения значимости экспрессии хемокинового рецептора CXCR 4 у больных раком ободочной кишки необходимы крупные проспективные исследования.

Таблица 7. Зависимость экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и показателей безрецидивной выживаемости

Уровень экспрессии CXCR4	I группа			II группа		
	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень	низкий уровень	средний уровень	высокий уровень
Медиана безрецидивной выживаемости	13 месяцев	10,5 месяцев	5 месяцев	Не достигнуто (более 60 месяцев)		

Собственные исследования

Информация об авторах

Рашида В. Орлова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Медицинского Факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», научный консультант СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, главный онколог ГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Анастасия К. Иванова, врач онколог отделения химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Григорий А. Раскин, д.м.н., профессор кафедры онкологии Медицинского Факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rasking@list.ru

Светлана И. Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, врач онколог отделения химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Александра В. Андросова, врач онколог отделения химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-16-21

For citation: Orlova R. V., Ivanova A. K., Raskin G. A., Kutukova S. I., Androsova A. V. Evaluation of the impact of CXCR4, CCR10 chemokine receptor expression in tumor tissue on relapse-free survival in colon cancer patients // Malignant Tumours 2019;9(1):16–21 (In Russ.)

EVALUATION OF THE IMPACT OF CXCR4, CCR10 CHEMOKINE RECEPTOR EXPRESSION IN TUMOR TISSUE ON RELAPSE-FREE SURVIVAL IN COLON CANCER PATIENTS

R. V. Orlova^{1,2,5}, A. K. Ivanova¹, G. A. Raskin³, S. I. Kutukova^{2,4}, A. V. Androsova²

1. Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. 2. Municipal Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia. 3. Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. 4. First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. 5. Clinical Hospital No.122 named after L. G. Sokolov of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract: Considering a rise in colon cancer rates, searching for new treatment options remains highly relevant for this patient cohort. Determination of chemokine receptors in tumor tissue may become an additional prognostic tool that can be used for planning adjuvant therapy.

Key words: colon cancer, chemokine receptors, prognostic factor, adjuvant therapy

Information about the authors

Rashida V. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Scientific Consultant, Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Chief Oncologist of Clinical Hospital No.122 named after L. G. Sokolov of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Anastasia K. Ivanova, oncologist, Department of Chemotherapy, Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia, e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Grigory A. Raskin, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, FSBEI of Saint Petersburg State University, Head of the Department of Pathology, Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rasking@list.ru

Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Surgical Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, oncologist of the Department of Chemotherapy of Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Alexandra V. Androsova, oncologist, Department of Chemotherapy, Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Литература / References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году, Москва 2017 (стр.157).
2. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в северо-западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных), выпуск третий под ред. Беляева А. М, СПб, 2017, стр.22-32.
3. Journal of Clinical Oncology, 27, 19, 01.07.2009.
4. D. Sargent ASCO 2014, #3507
5. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, версия 2017 (стр.261-264).
6. Expression pattern of CXC chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. Masahiro Kato, Joji Kitayama, Shinsuke Kazama, Hirokazu Nagawa; Breast Cancer Research, October, 2003.
7. Чердынцева Н. В., Гervas П. А., Литвяков Н. В. с соавт. Хемокины и прогрессия злокачественных новообразований. Медицинская Иммунология. – 2006. – Т. 8, – № 2-3. – С.355-356.
8. А. С. Симбирцев Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Том 3 № 2. – С.16-22.
9. Strieter R. M., Polverini P. J., Kunkel S. L. et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. J Biol Chem. 1995. 270 (45): 27348-57.
10. Rivera CG, Bader JS, Popel AS. Angiogenesis-associated crosstalk between collagens, CXC chemokines, and thrombospondin domain-containing proteins. Ann Biomed Eng. 2011; 39 (8):2213-22.
11. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста – 2005
12. Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature. 2001; 410:50-56.
13. Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases. Cancer Res. 2003 Jul 1; 63 (13):3833-9.
14. Sehgal, A., Keener, C., Boynton, AL., Warrick, J., and Murphy, GP. CXCR-4, a chemokine receptor, is overexpressed in and required for proliferation of glioblastoma tumor cells. 1998. J. Surg. Oncol. 69, 99-104
15. Uchida D, Begum NM, Almofti A, Nakashiro K, Kawamata H, Tateishi Y, Hamakawa H, Yoshida H, Sato M. Possible role of stromal-cell derived factor-1 / CXCR4 signaling on lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. Exp Cell Res 2003. 290: 289-302.
16. Yu X et al J Exp Clin Cancer Res. 2019 Jan 24;38 (1):32. doi: 10.1186/s13046-018-1014-x. CXCL12/CXCR4 promotes inflammation-driven colorectal cancer progression through activation of RhoA signaling by sponging miR-133a-3p.
17. Kim J, Mori T, Chen SL, Amersi FF, Martinez SR, Kuo C, Turner RR, Ye X, Bilchik AJ, Morton DL, Hoon DS. Chemokine receptor CXCR4 expression in patients with melanoma and colorectal cancer liver metastases and the association with disease outcome. Ann Surg. 2006 Jul; 244 (1):113-20.

Собственные исследования

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-22-28

Цитирование: Чернов А. Н. Влияние фактора роста нервов на количество копий онкогенов *MYCC*, *MYCN* в клетках медуллобластомы человека // Злокачественные опухоли 2019;9(1):22–28

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ НА КОЛИЧЕСТВО КОПИЙ ОНКОГЕНОВ *MYCC*, *MYCN* В КЛЕТКАХ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА

А. Н. Чернов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Введение. Поиск новых молекулярных таргетных мишеней для химиотерапии онкологических заболеваний, в особенности интракраниальных опухолей у детей, является актуальной задачей современной онкологии. Экспрессия и амплификация онкогенов *MYC* часто представлена в опухолях мозга и является маркером неблагоприятного прогноза заболевания. Многие процессы онкогенеза контролируют ростовые факторы, в частности, фактор роста нервов (ФРН).

Цель. Изучить изменение копийности *MYCC*- и *MYCN*-онкогенов в клетках медуллобластомы (МБ) при воздействии ФРН.

Материалы и методы. В статье исследуется влияние ФРН на численность копий *MYCC*-, *MYCN* онкогенов в первичной культуре клеток медуллобластомы человека методом флуоресцентной *in situ* гибридизации.

Результаты. Установлено, что воздействие ФРН снижает численность клеток МБ, содержащих 6-, 8-копий онкогена *MYCN* и 3-, 8 копий *MYCC*-онкогена. ФРН также увеличивает численность опухолевых клеток, содержащих двойной набор копий обоих онкогенов. Документирована статистически значимая ($p < 0,0001$) отрицательная корреляция ($r = -0,65$) между средним числом копий *MYCC*-онкогена в клетках МБ и индексом цитотоксичности ФРН.

Вывод: Увеличение численности копий онкогена снижает чувствительность клеток МБ к ростовому фактору.

Ключевые слова: медуллобластома, фактор роста нервов, численность копий, *MYCC*, *MYCN*-онкогены, индекс цитотоксичности

Наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга у детей является МБ, на долю которой приходится от 15% до 20% среди всех первичных опухолей центральной нервной системы [1]. Прогресс в мультимодальных подходах к лечению позволил значительно увеличить 5-летнюю общую выживаемость [2]. Однако около 30% пациентов остаются неизлечимыми, и агрессивная терапия часто приводит к тяжелым отдаленным побочным эффектам [3]. Стратегия лечения в настоящее время основана на системе стратификации пациентов по группам риска, установленной Packer с соавт., при которой выделяются две группы: стандартного и высокого риска. Группы определяются в соответствии со следующими факторами: наличием остаточной опухоли объемом более 1,5 см³, возрастом менее 3 лет, а также подтверждением метастазирования [4]. По классификации ВОЗ, существует, по крайней мере, пять различных гистологических типов МБ, при этом появляется все больше доказательств того, что прогноз и ответ на терапию во многом зависят от биологии опухолевых клеток. В качестве прогностических биологических маркеров выделяют многие гены и хромосомные aberrации. Так, к маркерам неблагоприятного прогноза относят, в частности, повышенную экспрессию или амплификацию генов семейства *MYC*, 1q+, 10q-, 17p-, 17q+ или i (17) (q10) [5, 6, 7, 8]. Экспрессия *MYC*-онкогенов в МБ ассоциируется с высокой злокачественностью опухоли и низким (13%) показателем пятилетней общей

выживаемости пациентов [5,9], которые умирают в течение одного месяца [10]. Из-за наличия достоверной корреляции между высоким уровнем экспрессии и/или амплификации онкогенов *MYCC*, *MYCN* и неблагоприятным течением заболевания данные маркеры принято считать одним из важных факторов стратификации по группам риска [11, 12, 13]. Такое внимание онкогенам семейства *MYC* уделяется не случайно. Эти онкогены активируют многие процессы: апоптоз [14], пролиферацию, репликацию ДНК и вхождение в S-фазу клеточного цикла [14, 15, 16], генетическую лабильность (сочетающуюся с гетеропloidностью [17], тетраплоидностью, анаплазией [18]), активность теломеразы [16], а также адгезию [17] и ангиогенез опухолей [16, 18] при ингибировании их дифференцировки [16]. Разнообразные механизмы обуславливают распространение регуляторных влияний онкогенов более, чем на 15% генома человека [17].

Весь спектр разнообразных эффектов на клетки опухоли оказывают ростовые факторы, из которых ФРН является наиболее хорошо изученным. Способствуя развитию и выживанию клеток нервной системы, он в тоже время обладает цитотоксическим противоопухолевым эффектом, доказанным на культурах клеток интракраниальных неоплазий, в том числе МБ. Воздействие ФРН на клетки обусловлено связыванием его с рецепторами — высокоаффинным тирозинкиназным (TrkA) рецептором и низкоаффинным, содержащим домен смерти (p75). Экспрессия перво-

го из этих рецепторов на нейробластомах является маркером благоприятного прогноза у пациентов, поскольку способствует спонтанному перерождению опухоли в менее злокачественную ганглионеврому [19, 20].

Таким образом, можно предположить наличие внутриклеточного сигнального пути, запускаемого воздействием ФРН через TrkA, p75 рецепторы на амплификацию онкогенов MYCC, MYCN в клетках МБ. Это, возможно, позволяет снизить злокачественный потенциал опухоли и повысить ее чувствительность к химиопрепаратам. На это обстоятельство указывают данные о синергическом противоопухолевом эффекте комбинаций ФРН с химиопрепаратами по сравнению с обособленным действием цитостатических средств на клетки нейроэпителиальных опухолей человека [19]. Использование новых молекулярно-генетических маркеров позволит повысить уровень диагностики, дополнительно дифференцировать и индивидуализировать подход к терапии данной патологии у детей.

Целью работы являлось изучение изменений копийности онкогенов MYCC- и MYCN-онкогенов в клетках МБ при воздействии ФРН.

Материалы и методы

Клиническая и гистологическая характеристика

Исследование выполнено на клетках МБ, полученных из биопсийного материала, взятого от 9 пациентов (7 мальчиков и 2 девочек) в возрасте от 3 месяцев до 10 лет (медиана 6,5 лет). У всех пациентов был выявлен классический тип МБ.

Получение первичных культур клеток МБ

Материал, поступавший из клиники в течение 1 часа, в стерильных условиях ламинарного бокса (Lobsonco, США) отмывали от крови, освобождали от соединительнотканых элементов в растворе Хэнкса (Sigma-Aldrich, США), содержащем 4% раствор гентамицина сульфата (РФ) и механически измельчали до мелких частиц. Клетки подвергали 10-минутной ферментативной обработке смесью 0,25% раствора трипсина и 0,02% раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в соотношении 1:3 (Sigma-Aldrich, США) при температуре 37 °С. Действие фермента нейтрализовали путём переноса в чашки Петри, содержащие 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США). Обработанные клетки подсчитывали в камере Горяева и переносили (в количестве 500 тыс. клеток/мл) в чашки Петри (d=35 мм, Nunc, Дания) с 1 мл среды Игла в модификации Дульбекко (DMEM, Sigma-Aldrich, США), содержащей 10% эмбриональную телячью сыворотку. Клетки МБ культивировали на протяжении 2 суток в стандартных условиях в CO₂ инкубаторе (Heracell, США) при температуре 37 °С, 95% влажности и 5% парциальном давлении CO₂ [22] до достижения стадии логарифмического роста культуры, которую определяли визуально по резко возросшему количеству митозов и численности клеток с помощью цифровой фотокамеры Altra20, снабженной программным обеспечением Analysis getIT (Olympus, Япония) на инвертированном микроскопе NY-2E (Carl Zeiss, Германия) при увеличении в 312 раз.

Определение цитотоксического эффекта ФРН на культурах клеток МБ

На клетках МБ, находящихся в стадии логарифмического роста, тестировали ФРН в течение суток, используя дозу 0,1 мкг/мл, являющуюся эквивалентом физиологической в крови пациентов [22]. Для этого из посевов удаляли среду, добавляли 1 мл 0,25% раствора трипсина с ЭДТА и инкубировали в течение 5 минут при температуре 37 °С. Клетки пипетировали, вносили 1–2 капли 0,2% раствора трипанового синего (Alta Aesar, Германия) и переносили 20 мкл суспензии в камеру Горяева (Минимед, РФ). Подсчитывали количество мертвых (окрашенных) и жизнеспособных (прозрачных) клеток в 15 больших квадратах по диагонали и определяли их соотношение [21].

Полученный эффект — степень подавления роста опухолевых клеток ФРН — был выражен через индекс цитотоксичности (формула 1):

$$N\% = (1 - \text{Опыт/Контроль}) \times 100 \quad (1)$$

где N% — индекс цитотоксичности ФРН,
опыт — выживаемость клеток при действии ФРН,
контроль — выживаемость клеток в контрольной группе [23].

Фиксация культур клеток

Посевы обрабатывали ФРН в течение одних суток. Клетки обрабатывали 0,25% раствором трипсина с ЭДТА (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1:3 в течение 5 мин, переносили в пробирки и центрифугировали при 1500 об/10 мин. Клеточную суспензию переносили в пробирки, куда добавляли гипотонический 0,55% раствор хлорида калия и выдерживали 10 минут на водяной бане при температуре 37 °С, затем центрифугировали в течение 10 мин. Супернатант отбирали, а осадок ресуспендировали в 0,5–1 мл гипотонического раствора. В пробирки с клетками вносили трехкратно по каплям охлажденный до -20 °С фиксатор Карнуа, состоящий из смеси 96% раствора метанола и 99,5% раствора ледяной уксусной кислоты (Sigma-Aldrich, США) в пропорции 3:1.

Определение цитогенетических aberrаций методом FISH

Клеточную культуру выдерживали в фиксаторе при 4 °С не меньше 2 часов, затем отмывали в новом свежеприготовленном охлажденном до -20 °С фиксаторе Карнуа и раскапывали на стекла. Качество нанесенного материала контролировали под световым микроскопом при 100-кратном увеличении. Стекла подсушивали при комнатной температуре в течение 2 часов в вытяжном шкафу и переносили в термостат на 2–3 часа при температуре 56 °С или выдерживали при комнатной температуре в течение 2–3 суток. Обработку РНКазой или протеиназой К не проводили. После «состаривания» стекла опускали в солевой натрий-цитратный буфер (0,6M хлорида и 0,06M цитрата натрия, pH=7,2 Sigma-Aldrich, США) на 30 минут при 37 °С и дегидратировали в течение 2 минут в спиртах возрастающей крепости (70°, 80°, 96°), с последующей сушкой при комнатной температуре в течение 15–20 минут. На стекла с фиксированными клетками в выделенный участок наносили смесь ДНК-зонда (7 мкл Vysis LSI/WSP буфера, 2 мкл воды и 1 мкл ДНК-зонда), накрывали покровным стеклом (22x22 мм) и заклеивали клеем. Для определения примерной ploидности клеток использовали зонды VysisLSI MYCC (8q24.12 — q24.13)

Собственные исследования

и VysisLSI MYCN (2p24), меченные флуорохромом SpectrumOrange (Abbott Molecular, США). После нанесения 0,5 мкл смеси зондов, сразу проводили денатурацию ДНК при 73 °C в течение 5 мин и ставили на гибридизацию в гибридизатор (Dako, США) во влажной атмосфере при 37 °C в течение 16–18 ч. По окончании гибридизации, аккуратно снимали клей с покровных стекол.

Их опускали на 2 минуты в прогретый до 73 °C солевой раствор 0,4 х натрий-цитратного буфера с добавлением 0,3% детергента нонилфенокси-полиэтоксизанола (NP40, Thermo scientific, США) на 2 минуты. Стекла переносили в солевой раствор натрий-цитратного буфера (0,6 М хлорида и 0,06 М цитрата натрия, pH=7,2 Sigma-Aldrich, США) с добавлением 0,1% NP40 на 10 мин. Образцы дегидратировали 2 мин в серии спиртов возрастающей крепости (70°, 80°, 96°) и сушили при комнатной температуре 15–20 минут в темноте. На высохшие стекла в отмеченную область наносили рабочий раствор 4,6-диамино-2-фенилиндолдигидрохлорида (DAPI, 1,5 мкг/мл), приготовленный на фосфатно-солевом буфере, и окрашивали 10–15 мин, покрывали покровным стеклом и анализировали.

Анализ результатов

Препараты просматривали на флуоресцентном микроскопе Leica DMLB (Германия) с соответствующими флуорохромами DAPI, TexasRed, FITC-фильтрами при общем 1000-кратном увеличении (объектив x 100 масляная иммерсия; окуляры x 10). Подсчитывали общее количество, но не менее 100 клеток в поле зрения, а также их численность с каждым набором (n) онкогенов. Из опухолевой ткани каждого пациента готовили не менее трех посевов. Образцы были зарегистрированы в соответствии с рекомендациями международной номенклатуры цитогенетики человека ISCN 2013 [24]. Проанализировано 108 посевов.

Статистическая обработка данных

Результаты представляли в виде средней арифметической $\pm$ стандартная ошибка средней для выборки ($M \pm m$). Для сравнения двух групп применяли однофакторный дисперсионный анализ

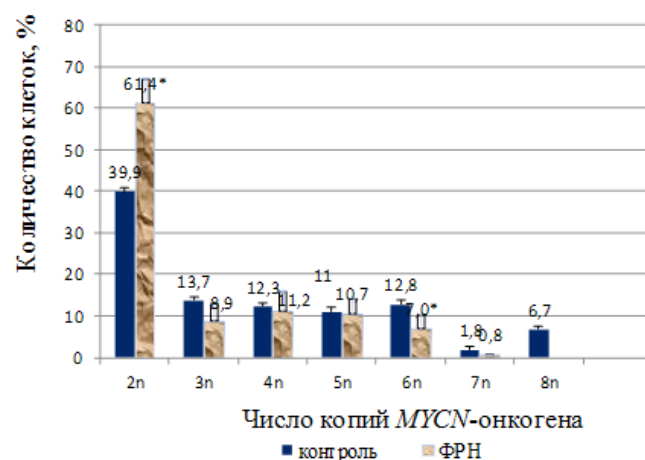


Рисунок 1. Изменение численности клеток МБ, содержащих двух-восьми-кратное количество копий MYCN-онкогена при воздействии ФРН.

Здесь и на рис. 2: знаком $\sqrt{}$ обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия численности копий онкогена от контроля.

(ANOVA one-way) и F-критерий (критерий Фишера). Достоверным считалось различие при уровне значимости $p < 0,05$. Для проведения описательной статистики и оценки достоверности различий между двумя группами данных использовали программу StatPlus 2005 пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Таблица 1. Индекс цитотоксичности ФРН на клетках МБ

Пациент, номер истории	Индекс цитотоксичности, %
15 348	53,4 $\pm$ 3,6
3396	51,3 $\pm$ 4,5
1731	49,6 $\pm$ 3,4
2289	36,2 $\pm$ 5,6
15 923	27,0 $\pm$ 3,3
20 595	50,7 $\pm$ 13,6
29 346	60,3 $\pm$ 3,5
53	46,3 $\pm$ 3,7
30 192	32,4 $\pm$ 5,6
Средний ИЦ	44,9 $\pm$ 2,6

На первом этапе исследовали индекс цитотоксичности ФРН на культуры клеток МБ (табл. 1).

Изучали изменение численности копий MYCC- и MYCN-онкогенов в клетках МБ при воздействии ФРН (рис. 1, 2).

Изменения численности копий онкогенов в клетках МБ под влиянием ФРН были представлены тремя вариантами ответов:

- 1) снижение на 72,7 $\pm$ 17,4% ($p < 0,05$) численности клеток опухоли, содержащих 6-, 8 n-копий MYCN-онкогена и на 63,4 $\pm$ 26,6% численности клеток, содержащих 3-, 8n-копий MYCC-онкогена ($n=39$ посевов), причем воздействие ФРН нивелировало до нуля их количество с восьмью копиями обоих онкогенов;
- 2) возрастание на 78,8 $\pm$ 12,7% ($p < 0,05$) количества опухолевых клеток, содержащих двойной набор копий обоих онкогенов и 4-, 5n копий MYCC-онкогена.

Отмечено отсутствие статистически значимых изменений численности опухолевых клеток, содержащих 3-, 4-, 5-, 7n-копий

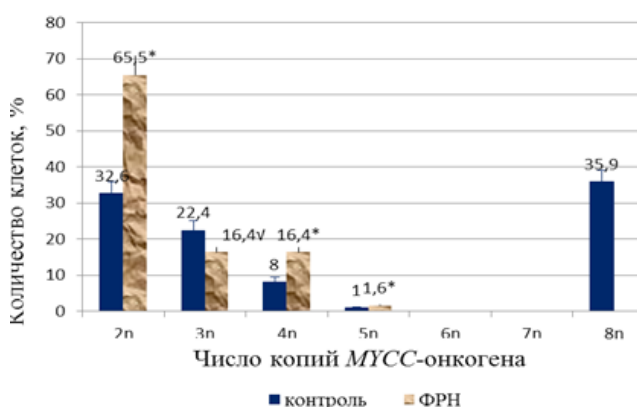


Рисунок 2. Изменение численности клеток МБ, содержащих двух-восьми-кратное количество копий MYCC-онкогена при воздействии ФРН.

Таблица 2. Средняя численность копий *MYCN*-, *МУСС*-онкогенов в клетках МБ при воздействии ФРН

Серия опыта	Количество клеток, содержащих 2–8 копий онкогенов, %							Среднее число копий
	2n	3n	4n	5n	6n	7n	8n	
Контроль <i>MYCN</i>	39,9±15,1	13,7±4,3	12,3±4,2	11,0±1,5	12,8±2,5	1,8±0,3	6,7±1,3	2,7±0,3
Контроль <i>МУСС</i>	32,6±4,8	22,4±3,8	8,0±3,9	1,0±0,2	–	–	35,9±15,2	2,9±0,4
ФРН, <i>MYCN</i>	61,4±5,0*	8,9±2,6	11,2±4,8	10,7±3,8	7,0±2,2*	0,8±0,1	–*	2,5±0,2
ФРН, <i>МУСС</i>	65,5±3,2*	16,4±2,8*	16,4±4,3*	1,6±0,3*	–	–	–*	2,3±0,07*

Примечание: Среднее количество копий онкогенов определяли для каждого пациента как отношение суммы произведений численности клеток, содержащих конкретный набор онкогена, на число копий онкогена к 100% клеток в каждой серии. Знаком * обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия количества копий онкогенов при воздействии ФРН от числа копий онкогенов в контроле

Таблица 3. Коэффициент корреляции (r) между средним количеством копий *МУСС*-, *MYCN*-онкогенов в клетках МБ и индексом цитотоксичности ФРН, гибелью клеток в контроле

Серия опыта	df	Онкоген				Индекс цитотоксичности, гибель, %
		MYCN		MYC		
		среднее количество копий	корреляция, r	среднее количество копий	корреляция, r	
Контроль	7	2,7±0,3	0,27	2,9±0,4	0,03	22,1±2,0
Фактор роста нервов	7	2,5±0,2	−0,33	2,3±0,07 √	−0,65 <i>p</i> <0,0001	44,9±2,6 √

Примечание: Жирным шрифтом обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициента корреляции r при степенях свободы $df = n - 2$. Символом √ обозначены статистически значимые отличия от контроля при $p < 0,05$.

MYCN-онкогена. Таким образом, данные на рис. 1 и 2 показывают, что воздействие ФРН на клетки МБ статистически значимо ($p < 0,05$) снижало численность клеток, содержащих 6-, 8n копий *MYCN*-онкогена и 3-, 8n копий *МУСС*-онкогена, но вместе с тем увеличивало ($p < 0,05$) численность клеток, содержащих диплоидный набор обоих онкогенов.

Было рассчитано среднее количество копий *МУСС*-, *MYCN*-онкогенов в клетках МБ при воздействии ФРН (табл. 2).

Результаты исследования поставили вопрос: как чувствительность клеток МБ зависит от среднего количества копий онкогенов? Для ответа на него были рассчитаны коэффициенты корреляции между средним количеством копий онкогенов и ИЦ ФРН (табл. 3).

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о наличии статистически значимой ($p < 0,0001$) отрицательной корреляции ($r = -0,65$) между средним числом копий *МУСС*-онкогена и ИЦ ФРН. Этот факт доказывает участие *МУСС*-онкогена в изменении чувствительности клеток МБ к ФРН.

Таким образом, воздействие ФРН на клетки МБ статистически значимо снижало ($p < 0,05$) численность клеток, содержащих 6-, 8n копий *MYCN*-онкогена и 3-, 8n копий *МУСС*-онкогена, но вместе с тем увеличивало численность клеток, содержащих диплоидный набор обоих онкогенов. Установлена статистически значимая отрицательная корреляция между средним количеством копий *МУСС*-онкогена в клетках опухоли и ИЦ ФРН; она показывает, что наличие онкогена в клетках опухоли повышает их резистентность к ростовому фактору.

Результаты авторов подтверждаются данными других исследователей, показывающих взаимосвязь между изменением экспрессии TrkA, p75 рецепторов и *МУСС*-, *MYCN*-онкогенов в клетках нейробластомы и их химиочувствительности.

Обнаружено подавление экспрессии TrkA-рецептора на клетках клонов LA1-15N, SMS-KCNR нейробластом с *MYCN*-амплифи-

кацией [25, 26]. Экспозиция указанных линий с ФРН в течение 1 часа и 1 суток ингибирует через TrkA рецептор на 50–60% и на 80% — экспрессию *MYCN*-онкогена, возможно, через ингибирование медиатора клеточной резистентности — пути AKT/PKB/Ras или киназы фокальной адгезии pp125FAK, активируемой митогеном протеинкиназы (МАРК), циклин-E2-киназы, ингибитора циклин-зависимой киназы (p27kip1) и транскрипционного фактора E2F [26, 27]. Данный факт подтверждается тем, что экспрессия TrkA рецептора у четырех пациентов с нейробластомой, содержащих *MYCN*-амплификацию, коррелировало с благоприятным клиническим прогнозом и безрецидивной продолжительностью жизни до 31-го месяца [25, 28]. Однако, сверхэкспрессия TrkA рецептора на нейробластомах и МБ подавляет агрессивный рост опухолей даже с *MYCN*-амплификацией [25].

Предполагается воздействие ФРН на *МУС*-онкогены и по другому сценарию. ФРН через рецептор и MAP-2 активирует транскрипционный фактор KLF-7, запускающий аутофагию и дифференцировку клеток крысиной феохромоцитомы PC12 [29]. Аналогичный тип гибели констатирован для клеток МБ [30]. Вместе с тем экспрессия KLF-7 усиливает синтез белков cip/kip семейства ингибиторов циклин-зависимых киназ p21waf/cip и p27/cip1 [29] в коре мозга и гиппокампе крысы. Именно эти ингибиторы подавляются в результате влияния *МУСС*-онкогена [17].

Можно предположить, что ФРН через TrkA рецептор, репрессоры p21waf/cip и KLF-7 будет снижать активность *МУСС*-онкогена, стимулируя дифференцировку или аутофагию клеток МБ. Вместе с тем отмечено отсутствие зависимости между активацией *МУСС*-онкогена в МБ и его амплификацией (копийностью), которые реализуются через различные, пока еще не изученные механизмы [31]. Однако, существует мнение, что оценка экспрессии Мусс, Мусп белков *in vitro* в опухолевых клетках при воздействии химиопрепаратов может служить фактором прогноза их активности в дополнение к определению *in vitro* химиочувствительности клеток опухоли [32].

Собственные исследования

Выводы

1. Воздействие ФРН снижает на $72,7 \pm 17,4\%$ ($p < 0,05$) численность клеток МБ, содержащих 6-, 8- копий MYCN-онкогена и на $63,4 \pm 26,6\%$ количества клеток, содержащих 3-, 8-копий MYCC-онкогена, но увеличивает на $78,8 \pm 12,7\%$ ($p < 0,05$) численность опухолевых клеток, содержащих 2 (диплоидный) набор копий обоих онкогенов. Этот факт указывает на то, что ФРН снижает количество клеток с аномальным числом копий онкогенов и повышает их численность с нормальным (двойным) набором онкогенов, модулируя численность копий онкогенов в культурах клеток опухоли.
2. Констатируется статистически значимая ($p < 0,0001$) отрицательная корреляция ($r = -0,65$) между средним числом копий MYCC-онкогена в клетках МБ и ИЦ ФРН, воздействующего на них. Это документирует участие MYCC-онкогена в снижении чувствительности опухолевых клеток к ФРН.

Информация об авторе

Александр Н. Чернов, научный сотрудник Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: al.chernov@mail.ru

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-22-28

For citation: Chernov A. N. The impact of the nerve growth factor on the number of MYCC, MYCN oncogene copies in human medulloblastoma cells // Malignant Tumours 2019;9(1):22–28 (In Russ.)

THE IMPACT OF THE NERVE GROWTH FACTOR ON THE NUMBER OF MYCC, MYCN ONCOGENE COPIES IN HUMAN MEDULLOBLASTOMA CELLS

A. N. Chernov

Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Introduction: The search for new molecular targets for chemotherapy of malignancies, particularly pediatric brain tumors, is a relevant issue of modern oncology. MYC expression and amplification is often observed in brain tumors, which is an unfavorable prognostic factor. Many oncogenic processes are regulated by some growth factors including the nerve growth factor (NGF).

Purpose: To study the changes in the number of MYCC- and MYCN-gene copies in MB cells exposed to the NGF.

Material and methods: The impact of the NGF on the number of MYCC-, MYCN oncogene copies in the primary human medulloblastoma cell culture was assessed using the method of fluorescence *in situ* hybridization.

Results: Exposure to the NGF was shown to decrease the number of MB cells containing 6, 8 copies of MYCN oncogenes and 3, 8 copies of MYCC oncogene. The NGF was also shown to increase the number of tumor cells that contain a double set of copies of both oncogenes. There was a statistically significant ($p < 0.0001$) negative correlation ($r = -0.65$) between the average number of MYCC oncogene copies and the NGF cytotoxicity index.

Conclusion: The increased number of oncogene copies reduces the susceptibility of MB cells to the growth factor.

Key words: medulloblastoma, nerve growth factor, number of copies, MYCC, MYCN oncogenes, cytotoxicity index, correlation.

Information about the author

Alexandr N. Chernov, researcher, Preclinical and Translational Research Center, Institute of Experimental Medicine, V. A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia, e-mail: al.chernov@mail.ru

Литература / References

1. Crawford J. R., MacDonald T. J., Packer R. J. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6 (12). P. 1073–1085.
2. Carlotti C. G. Jr., Smith C., Rutka J. T. The molecular genetics of medulloblastoma: an assessment of new therapeutic targets. *Neurosurg. Rev* 2008. Vol. 31 (4). P. 359–368.
3. Pizer B. L., Clifford S. C. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. *Br. J. Neurosurg.* 2009. Vol. 23 (4). P. 364–375.
4. Packer R. J., Cogen P., Vezina G., Rorke L. B. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neurooncol.* 1999. Vol. 1 (3). P. 232–250.
5. Pfister S., Remke M., Benner A. et al. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (10). P. 1627–1636.
6. Lamont J. M., McManamy C. S., Pearson A. D. et al. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10 (16). P. 5482–5493.
7. Pan E., Pellarin M., Holmes E. et al. Isochromosome 17q is a negative prognostic factor in poor-risk childhood medulloblastoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4733–4740.
8. Lo K. C., Ma C., Bundy B. N. et al. Gain of 1q is a potential univariate negative prognostic marker for survival in medulloblastoma. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (23). P. 7022–7028.
9. Friedrich C. von Bueren A. O., von Hoff K. et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 49 (12). P. 893–903.
10. Sandberg A. A., Stone J. F. Medulloblastoma, primitive neuroectodermal tumors, and pineal tumors. *The Genetics and Molecular Biology of Neural Tumors* Totowa, New York: Humana Press, 2008. Ch. 8. 343–430.
11. Kool M., Koster J., Bunt J. et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One.* 2008. Vol. 3 (8): e3088.
12. Rutkowski S., von Bueren A., Hoff K. et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT-91. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (9). P. 2651–2657.
13. Monje M., Beachy P. A., Fisher P. G. Hedgehogs, filies, Wnta and mycs: the time has come for many things in medulloblastoma. *J. of Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (11). P. 1395–1398.
14. Свирновский А. И., Пасюков В. В. Молекулярные основы феномена химио- и радиорезистентности при опухолевых процессах. *Мед. новости.* 2007. № 11. С. 7–19.
15. von Bueren A. O., Oehler C., Shalaby T. et al. c-MYC expression sensitizes medulloblastoma cells to radio- and chemotherapy and has no impact on response in medulloblastoma patients *BMC Cancer.* 2011. 11: 74.
16. Ponzelli R., Katz S., Barsyte-Lovejoy D. et al. Cancer therapeutics: targeting the dark side of myc. *Eur. J. Cancer.* 2005. Vol. 41 (16). P. 2485–2501.
17. Ryan S. L., Schwalbe E. C., Cole M. et al. MYC family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma. *Acta Neuropathologica.* 2012. Vol. 123 (4). P. 501–513.
18. Shalaby T., von Bueren A. O., Hürlimann M. L. et al. Disabling c-MYC in childhood medulloblastoma and atypical teratoid/rhabdoid tumor cells by the potent G-quadruplex interactive agent S2T1-6OTD *Mol. Cancer Ther.* 2010. Vol. 9 (1). P. 167–179.
19. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett.* 2001. Vol. 169 (2). P. 107–114.
20. Tacconelli A., Farina AR., Cappabianca L. et al. TrkA alternative splicing: a regulated tumor-promoting switch in human neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2004. Vol. 6 (4). P. 347–360.

Собственные исследования

21. Божкова В. П., Брежестовский П. Д., Буравлев В. П. и др. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. Под ред.: Б. П. Вепринцева, И. В. Викторова, Б. Я. Вильнера М.: Наука, 1988. 318 с.
22. Калюнов В. Н. Фактор роста нервной ткани. Мн.: Наука и техника, 1984. 216 с.
23. Миронов А. Н., Бунатян Н. Н., Васильева А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред.: Муляра А. Г., Чиченкова О. Н. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
24. Zitterbart K., Filkova H., Tomasikova L. et al. Low-level copy number changes of myc genes have a prognostic impact in medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 2011. Vol. 102 (1). P. 25–33.
25. Nakagawara A., Brodeur G. M. Role of neurotrophins and their receptors in human neuroblastomas: a primary culture study. *Europ. J. Cancer.* 1997. Vol. 33 (12). P. 2050–2053.
26. Woo C. W., Lucarelli E., Thiele C. J. NGF activation of TrkA decreases N-myc expression via MAPK path leading to a decrease in neuroblastoma cell number. *Oncogene.* 2004. Vol. 23 (8). P. 1522–1530.
27. Свирновский А. И., Григорович С. А. Плеiotропная резистентность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. *Мед. новости.* 2005. № 9. С. 5–16.
28. Shimada H., Nakagawa A., Peters J. et al. TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors: prognostic significance and biological relevance. *Cancer.* 2004. Vol. 101 (8). P. 1873–1881.
29. Caiazzo M., Colucci-D'Amato L., Esposito M. T. et al. Transcription factor KLF7 regulates differentiation of neuroectodermal and mesodermal cell lineages. *Exp. Cell Res.* 2010. Vol. 316 (14). P. 2365–2376.
30. Li C., Macdonald J. I., Hryciw T. et al. Nerve growth factor activation of the TrkA receptor induces cell death, by macropinocytosis, in medulloblastoma Daoy cells. *J. Neurochem.* 2010. Vol. 112 (4). P. 882–899.
31. Rutkowski S., von Bueren A., von Hoff K. et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT91. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (9). P. 2651–2657.
32. Свирновский А. И. Резистентность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям как медико-биологическая проблема. *Мед. новости.* 2011. № 2. С. 30–38.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-29-37

Цитирование: Кутукова С. И., Беляк Н. П., Раскин Г. А., Манихас Г. М., Яременко А. И. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей // Злокачественные опухоли 2019;9(1):29–37

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

С. И. Кутукова^{1,2}, Н. П. Беляк^{1,3}, Г. А. Раскин^{3,4}, Г. М. Манихас^{1,2}, А. И. Яременко², Ю. В. Иваськова^{1,2}, С. С. Божор²

1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия. 2. ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. 3. ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия. 4. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Цель исследования. изучить прогностическую значимость показателей системного воспаления периферической крови и относительных показателей: нейтрофильно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, на течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и аденокарциномы желудка.

Материалы и методы. Произведен проспективный анализ больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и диссеминированной аденокарциномой желудка. Были отобраны пациенты с верифицированным диагнозом, без признаков воспалительных заболеваний в анамнезе, не получающие антибактериальную и иммуномодулирующую терапию. В качестве основных оцениваемых параметров рассматривали общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Результаты. Критериям отбора соответствовали 32 больных диссеминированной аденокарциномой желудка и 60 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Определена прогностическая ценность относительных показателей: общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка с низким значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса достоверно выше, чем у остальной когорты пациентов: 16 месяцев против 8 и 7 месяцев (95% ДИ от 12 до 23 месяцев, $p=0,0382$). Общая выживаемость пациентов с низким уровнем тромбоцитарно-лимфоцитарным индексом также была выше: 16 месяцев против 8 месяцев (95% ДИ от 11 до 24 месяцев, $p=0,0026$). В группе больных плоскоклеточным раком головы и шеи достоверно отличалась безрецидивная выживаемость: у пациентов с низким значением показателя — 7 месяцев против 2 месяцев (95% ДИ от 5 до 9 месяцев, $p=0,0499$).

Выводы. Полученные результаты говорят о возможности использования показателей иммунологического микроокружения опухоли и индексов, характеризующих системное воспаление, для прогнозирования течения аденокарцином желудка и плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка; плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта; иммунологическое микроокружение; нейтрофильно-лимфоцитарный и тромбоцитарно-лимфоцитарные индексы.

Актуальность вопроса

Злокачественная опухоль является крайне динамической системой, которую целесообразно рассматривать в комплексе со всеми клиническими и морфологическими составляющими, и формирующими ее микроокружение (клетки стромы, клетки системы иммунитета, кровеносные, лимфатические сосуды и экстрацеллюлярный матрикс), и определяющими общую реакцию организма пациента на развивающийся опухолевый процесс [2, 7].

Иммунная система и клетки, инфильтрирующие опухоль, являются объектом активного изучения [1, 4, 12], поскольку им отводится ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Многообразие субпопуляций иммунных клеток, а также основных продуктов их синтеза и путей совместного взаимодействия может объяснять их возможное диаметрально

противоположное действие: от активации путей противоопухолевой защиты до потенцирования прогрессирования заболевания.

Кроме того, в литературе встречаются данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление является риском развития опухоли и ее прогрессирования [3].

Анализ литературы последних лет показал несомненную прогностическую ценность системных воспалительных индексов, основанных на подсчете соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови пациентов с колоректальным раком [9], раком желудка [5, 10] и гепатоцеллюлярным раком [6], что позволяет использовать эти показатели в клинической практике на этапе планирования комплексного лечения пациентов злокачественными новообразованиями, а также максимально рано выявлять признаки рецидива заболевания.

Собственные исследования

Материалы и методы

Нами произведено проспективное исследование с включением больных диссеминированной аденокарциномой желудка и плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, проходившим лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2010 по 2015 год.

Основные критерии включения пациентов в исследование:

1. Добровольное информированное согласие в письменной форме на участие в данном клиническом исследовании.
2. Возраст пациентов старше 18 лет.
3. Морфологическая верификация опухолей: аденокарцинома желудка или плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта.

Основные критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие в анамнезе воспалительных заболеваний (в том числе признаков воспаления в опухоли и окружающих пространствах).
2. Поддерживающая антибактериальная и иммуномодулирующая терапия на момент включения в исследование.

Все пациенты с диссеминированной аденокарциномой желудка получали химиотерапевтическое лечение 1 линии в период с 2012 по 2015 год.

Всем пациентам с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта проводилось лечение согласно существующим стандартам (I–II стадия — хирургическое лечение; III–IVa стадия — индукционная химиотерапия; IVb стадия — лекарственная терапия 1 линии).

На этапе исходной оценки всем пациентам был проведен стандартный комплекс обследований: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови (анализатор «Abbott Diagnostic», США: Cell-Dyn 3700 SL и Architect c8800), электрокардиограмма в 12-ти отведениях, компьютерная томография с целью уточнения распространенности опухолевого процесса. Все пациенты имели удовлетворительный общий статус, определенный по шкале ECOG — 1 балл.

Методика расчета клинических факторов воспаления

С целью выявления прогностической ценности клинических маркеров воспаления нами был произведен расчет следующих соотношений (по результатам клинического анализа крови на этапе исходной оценки):

- 1) нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), который рассчитывался как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в периферической крови,
- 2) тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), который рассчитывался как отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов в периферической крови,
- 3) моноцитарно-лимфоцитарный индекс (только для группы пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта), который рассчитывался как отношение абсолютного числа

моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов в периферической крови.

Методика определения нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации опухоли и ее микроокружения, и иммуногистохимического исследования с целью выявления инфильтрации опухоли CD8 Т-лимфоцитами.

Выполнение иммуногистохимического исследования проводилось по стандартному протоколу: срезы с парафиновых блоков наносились на поли-L-лизинные стекла с последующей инкубацией их при температуре 35–37 °С в условиях термостата для их плотного приклепления. Затем выполнялась депарафинизация материала в ксилоле, отмывание в 96% и 70% этиловых спиртах и дистиллированной воде. После этого проводилась демаскировка антигенов при температуре 96 °С в буфере Antigen Retrieval Solution (DAKO), pH-9,0. Впоследствии выполнялись ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода и инкубация первых антител (CD8 — DAKO, клон C8/144B, 1:100; p16ink4a — NeoMarkers, клон 16P04, 1:600); выявление процесса связывания антиген-антитело осуществлялось при помощи системы визуализации Dako EnVision и диаминобензида в качестве хромогена. Окрашивание ядер осуществлялось при помощи гематоксилина Майера.

Оценка результатов исследования осуществлялась с помощью светового микроскопа Olympus CX41, камера DP72. Подсчет количества нейтрофилов и эозинофилов осуществлялся на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, CD8-позитивных Т-лимфоцитов — на препаратах, окрашенных иммуногистохимическим способом. Количество клеток подсчитывалось на 1 мм² (5 полей зрения при увеличении X400, окуляре WHB10X/20) двумя способами: только в опухолевой ткани и в опухолевой ткани и прилежащей строме, однако опухоль должна была занимать не менее 50% поля зрения. Оценка иммуногистохимического исследования p16ink4a осуществлялась путем подсчета позитивных клеток относительно 2000 злокачественных клеток, и в случае ограниченности материала процент позитивных клеток высчитывался относительно всех опухолевых клеток на срезе.

Основные оцениваемые параметры

Основными конечными точками в данном исследовании были общая выживаемость и безрецидивная выживаемость.

Общая выживаемость определялась как время от момента постановки диагноза злокачественной опухоли желудка или слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины либо до даты последнего контакта с больным.

Безрецидивная выживаемость определялась как время от момента наступления ремиссии заболевания на фоне проводимого лечения до времени регистрации рецидива.

Анализ выживаемости проводился с использованием процедуры Каплана-Майера, а сравнение кривых выживаемости — с использованием log-rank теста. Медиана общей выживаемости рассчитывалась с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ статистических пакетов STATISTICA, ver. 12.0, MedCalc, ver. 18.11.6, PASS 11, ver. 11.0.7, Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования

Группа пациентов с аденокарциномой желудка

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента с диссеминированным раком желудка, 25 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 28 до 75 лет (медиана возраста 60,5 лет (95% ДИ от 55 до 65 лет)). У 18 (56,25%) пациентов первичная опухоль локализовалась в области тела желудка, у 7 (21,875%) — в кардиальном отделе, еще у 7 (21,875%) — в выходном отделе желудка. У 10 больных (31,25%) первичная опухоль была удалена, 22 пациента (68,75%) имели неудаленную опухоль желудка. Только у 7 пациентов (21,875%) метастатическое поражение было зарегистрировано в одном органе (печень, легкие, брюшина), у 25 (71,125%) диссеминация затрагивала несколько областей (печень, легкие, брюшина, яичники, висцеральные и забрюшинные лимфатические узлы). При морфологическом обследовании у всех больных верифицирована аденокарцинома: у 22 пациентов (68,75%) опухоль имела низкую дифференцировку, причем в 7 образцах (31,82%) обнаружены перстневидные опухолевые клетки.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов, 37 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 42 до 82 лет, медиана возраста составила 59 лет (95% ДИ от 57 до 65 лет). Все пациенты проходили лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» по поводу верифицированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта с 2010 года по 2015 год.

У 26 (43,33%) больных первичный опухолевый очаг локализовался на слизистой оболочке передней и средней трети языка, у 13 (21,67%) — на слизистой оболочке дна полости рта, у 4 пациента (6,67%) отмечено поражение задней трети или корня языка и альвеолярной части нижней челюсти; слизистая оболочка щеки являлась первичным очагом у 3 (5,00%) пациентов, у 2 пациентов 3,33%) обнаружена опухоль слизистой оболочки ретромолярной области. По 1 пациенту (1,66%) имели первичные поражения слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти, прежней небной дужки, боковой стенки глотки, твердого неба, слизистой оболочки крыло-челюстной складки и слизистой верхнечелюстной пазухи.

После проведенного стандартного обследования была определена стадии заболевания, при этом ни одного случая диссеминированного процесса не зарегистрировано. I стадия заболевания установлена у 3 (5,0%) пациентов, II — у 7 (11,8%), III стадия — у 8 (13,2%) и IV — у 42 (70,0%) больных (IVA — 37, IVB — 5 пациентов).

Согласно проведенному морфологическому исследованию, 23 (38,33%) пациентов имели высокодифференцированные опухоли, 15 (25,00%) — умереннодифференцированные, и 5 (8,33%) — низ-

кодифференцированные; у 17 (28,33%) больных степень дифференцировки опухоли не определена. В 27 (45,0%) образцах из 60 выявлены признаки ороговения, в 16 (26,7%) они отсутствовали, в 2 (3,3%) образцах имелись признаки частичного ороговения, а в остальных 15 (25,0%) ороговение не определено.

Исследование иммунологического микроокружения опухоли

Группа пациентов с аденокарциномой желудка

При ИГХ-исследовании у пациентов данной группы получены следующие результаты.

Показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал в пределах от 0 до 112 клеток в кв.мм. (8 стандартных полей зрения): средний показатель составил $50,00 \pm 32,88$.

Эозинофильный компонент варьировал в пределах от 0 до 10 клеток в мм². Среднее количество эозинофилов составило $6,67 \pm 3,33$ клеток.

Частота CD8-положительных клеток колебалась в пределах от 26 до 380 клеток/мм², средний показатель составил $198,67 \pm 102,28$.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Показатель нейтрофильного звена в опухоли и в непосредственном микроокружении варьировал в пределах от 5 до 1050 клеток в мм² (8 стандартных полей зрения); средний показатель в опухоли составил $101,33 \pm 21,77$, в микроокружении — $175,72 \pm 29,01$.

Эозинофильный компонент в опухоли и в непосредственном микроокружении варьировал в пределах от 0 до 872 клеток в мм² (8 стандартных полей зрения), причем столь высокий уровень эозинофильной инфильтрации был выявлен только у одного пациента из 60; средний показатель в опухоли составил $16,19 \pm 10,72$, в микроокружении — $37,29 \pm 17,79$.

Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 3 до 1380 клеток/мм²; средний показатель в опухоли составил $144,14 \pm 21,87$, в микроокружении — $451,02 \pm 42,90$.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Исследование факторов воспаления

Группа пациентов с аденокарциномой желудка

Уровень нейтрофилов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $1,63$ до $13,80 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $5,43 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 1. Результаты анализа иммунологического микроокружения опухоли

	Микроокружение опухоли		
	Нейтрофильное звено (количество клеток)	Эозинофильное звено (количество клеток)	CD-8-положительные клетки (количество клеток)
Аденокарцинома желудка	$50,00 \pm 32,88$ (0 – 112)	$6,67 \pm 3,33$ (0 – 10)	$198,67 \pm 102,28$ (26 – 380)
Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта	$101,33 \pm 21,77$ (5 – 1050)	$6,19 \pm 10,72$ (0 – 872)	$144,14 \pm 21,87$ (3 – 1380)

Собственные исследования

Уровень тромбоцитов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $163,00$ до $737,00 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $346,56 \pm 23,58 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень лимфоцитов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $0,81$ до $3,32 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $1,88 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$.

Расчет относительных индексов продемонстрировал следующие результаты.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс варьировал в пределах от $0,82$ до $15,06$, средний его показатель составил $3,42 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс варьировал в пределах от $72,00$ до $535,30$, средний его показатель составил $208,59 \pm 20,44$.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Уровень нейтрофилов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $1,75$ до $10,51 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $4,53 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень тромбоцитов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $144,00$ до $653,00 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $305,35 \pm 14,02 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень моноцитов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $0,05$ до $1,05 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $0,52 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень лимфоцитов периферической крови пациентов варьировал в пределах от $0,84$ до $3,83 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $2,15 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$.

Расчет относительных индексов показал следующие результаты.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс варьировал в пределах от $0,65$ до $7,22$, средний его показатель составил $2,34 \pm 0,18$.

Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс варьировал в пределах от $55,03$ до $428,10$, средний его показатель составил $155,70 \pm 10,12$.

Попытка выявить корреляционные зависимости между иммунологическим опухолевым окружением (инфильтрация опухоли и микроокружения нейтрофилами, эозинофилами, экспрессия CD8 Т-лимфоцитами) и показателями периферической крови не удалась, что свидетельствует о том, что эти факторы могут являться самостоятельными и независимыми прогностическими маркерами.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Оценка выживаемости

С целью оценки влияния факторов воспаления на выживаемость нами была произведена оценка влияния рассматриваемых параметров на общую и безрецидивную выживаемость пациентов обеих групп.

Группа пациентов с аденокарциномой желудка

Медиана общей выживаемости пациентов с аденокарциномой желудка составила 13 месяцев (95% ДИ от 10 до 21 месяца).

Достоверной зависимости общей выживаемости от инфильтрации опухоли и ее микроокружения нейтрофилами, эозинофилами и CD8 Т-лимфоцитами в данной когорте пациентов выявлено не было ($p > 0,05$).

Проведен многофакторный анализ с построением модели Кокса. Помимо исследуемых факторов в данную модель были включены демографические характеристики пациентов (пол, возраст), а также такие характеристики опухолевого процесса, как локализация первичной опухоли, стадия процесса и дифференцировка опухоли.

Вероятность влияния экспрессии CD8 на общую выживаемость составила $0,57$ (95% ClofExp (b) от $0,96$ до $1,03$), вероятность влияния нейтрофильного компонента — $0,87$ (95% ClofExp (b) от $0,98$ до $1,01$), а эозинофильного — $0,25$ (95% ClofExp (b) от $0,95$ до $1,13$). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p = 0,65$.

Столь низкая значимость исследуемых показателей связана, по всей видимости, с малым объемом выборки, что говорит о необходимости дальнейшего исследования.

С целью оценки прогностической ценности нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индексов на общую выживаемость нами были использованы средние значения данных индексов как минимальные пороговые значения ($2,43$ для НЛИ и $166,91$ для ТЛИ); максимальным пороговым значением для НЛИ было выбрано максимальное значение 95% порогового интервала ($4,04$ для НЛИ).

Общая выживаемость пациентов с низким показателем нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($< 2,43$) составила 16 месяцев (95% ДИ от 12 до 23 месяцев), что достоверно ($p = 0,0382$) отличается от выживаемости пациентов в группе умеренного ($2,43 - 4,04$) показателя НЛИ, где она составила 8 месяцев (95% ДИ от 5 до 26 месяцев), и группы высокого НЛИ ($> 4,04$), где она составила 7 месяцев (95% ДИ от 4 до 16 месяцев) (рис. 1).

Анализ влияния тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса на общую выживаемость пациентов аденокарциномой желудка также позволил выявить достоверно более высокий показатель выживаемости пациентов с низким уровнем ТЛИ на этапе исходной оценки ($p = 0,0026$). Общая выживаемость больных с низким показателем ТЛИ ($< 166,91$) составила 16 месяцев (95% ДИ от 11 до 24 месяцев), а у пациентов с уровнем ТЛИ $> 166,91 - 8$ месяцев (95% ДИ от 5 до 13 месяцев) (рис. 2).

Таблица 2. Результаты анализа клинических маркеров воспаления

	Показатели периферической крови			Относительные индексы	
	Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	НЛИ	ТЛИ
Аденокарцинома желудка	$5,43 \pm 0,52$ (1,63-13,80)	$346,56 \pm 23,58$ (163,00-737,00)	$1,88 \pm 0,12$ (0,81-3,32)	$3,42 \pm 0,49$ (0,82-15,06)	$208,59 \pm 20,44$ (72,00-535,30)
Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта	$4,53 \pm 0,26$ (1,75-10,51)	$305,35 \pm 14,02$ (144,00-653,00)	$2,15 \pm 0,09$ (0,84-3,83)	$2,34 \pm 0,18$ (0,65-7,22)	$155,70 \pm 10,12$ (55,03-428,10)

Собственные исследования

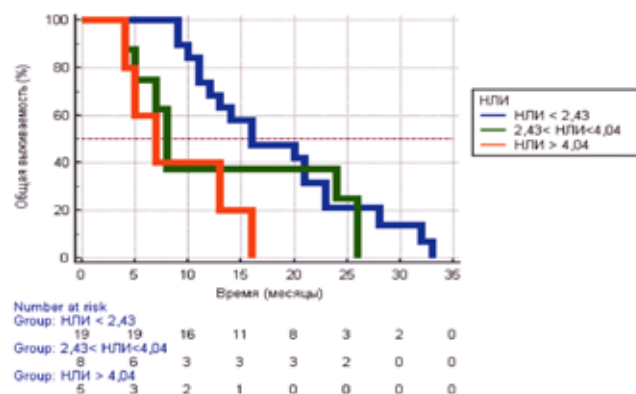


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка в зависимости от уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения.

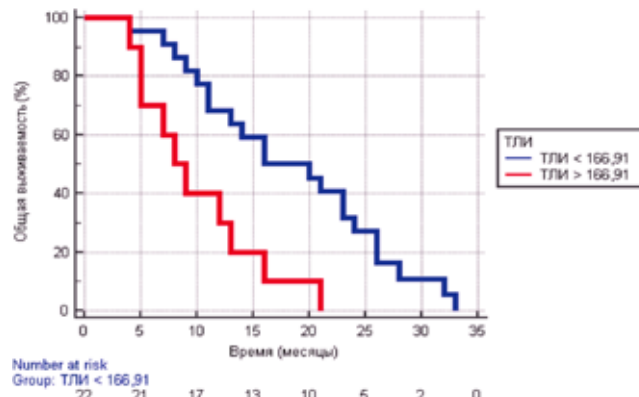


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка в зависимости от уровня тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения.

Группа пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Нами была оценена общая и безрецидивная выживаемость пациентов с использованием модели Kaplan-Meier: медиана общей выживаемости составила 8 месяцев (95% CI от 7,000 до 12,000); медиана времени до прогрессирования составила 6 месяцев (95% CI от 4,000 до 9,000).

Нами был проведен многофакторный анализ влияния количественных показателей наличия нейтрофилов, эозинофилов и экспрессии CD8 на общую и безрецидивную выживаемость с использованием модели Кокса. Помимо исследуемых факторов в данную модель также были включены демографические характеристики пациентов (пол, возраст), а также такие характеристики опухолевого процесса, как локализация первичной опухоли, стадия процесса, дифференцировка опухоли и степень ороговения.

Достоверных влияний пока не было выявлено, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки, однако о тенденции к влиянию на общую выживаемость говорить можно, это подтверждает прогностическую ценность этих показателей.

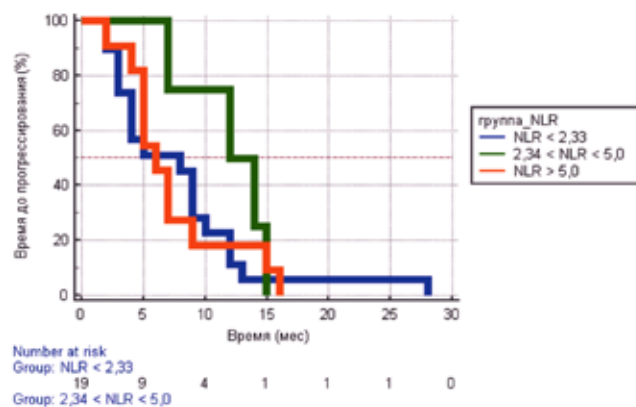


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения.

Вероятность влияния экспрессии CD8 на общую выживаемость составила $p=0,08$ (95% ClofExp (b) от 0,84 до 1,01), вероятность влияния нейтрофильного компонента — $p=0,07$ (95% ClofExp (b) от 0,91 до 1,01), а эозинофильного — $p=0,12$ (95% ClofExp (b) от 0,98 до 1,00). Общий уровень значимости модели Кокса — $p=0,08$.

Вероятность влияния на время до прогрессирования оказалась мало значительна: значимость экспрессии CD8 составила $p=0,29$ (95% ClofExp (b) от 0,96 до 1,00), вероятность влияния нейтрофильного компонента — $p=0,72$ (95% ClofExp (b) от 0,98 до 1,01), а эозинофильного — $p=0,08$ (95% ClofExp (b) от 0,84 до 1,06). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p=0,17$.

Для оценки прогностической ценности НЛИ, МЛИ и ТЛИ на общую выживаемость мы использовали пороговые значения данных индексов: как минимальные значения были выбраны 2,33 для НЛИ, 5,28 для МЛИ и 155,70 для ТЛИ; максимальным пороговым значением для НЛИ было выбрано значение 5,0.

Медиана общей выживаемости пациентов с низким показателем нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($< 2,43$) составила 55 месяцев (95% ДИ от 41 до 58 месяцев), что отличается ($p=0,08$) от выживаемости пациентов в группе умеренного (2,43–5,0) и высокого ($> 5,0$) показателя НЛИ, где она достигнута не была, но среднее значение составило $21,8 \pm 3,76$ (95% ДИ от 14,44 до 29,16), а также от группы высокого уровня НЛИ, где медиана общей выживаемости также еще не достигнута, среднее значение составило $17,72 \pm 1,21$ (95% ДИ от 15,35 до 20,11).

Медиана времени до прогрессирования пациентов у пациентов с умеренным показателем нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (2,43–5,0) составила 12 месяцев (95% ДИ от 7 до 15 месяцев), что отличается ($p=0,07$) от выживаемости пациентов в группе низкого ($< 2,43$) и высокого ($> 5,0$) показателя НЛИ, где она составила 8 месяцев (95% ДИ от 4 до 9 месяцев) и 6 месяцев (95% ДИ от 5 до 9 месяцев), соответственно (рис. 3).

Влияние тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) на общую выживаемость и время до прогрессирования также демонстрирует связь рассматриваемых показателей с выживаемостью больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Медиана общей выживаемости была достигнута только в группе с низким уровнем ТЛИ ($< 155,70$) и составила 55 месяцев, а в группе высокого ТЛИ в среднем общая выживаемость составляет на сегодняшний момент 6 месяцев. Подобные разли-

Собственные исследования

чия, вероятно, связаны с малочисленностью группы пациентов, имеющих исходно низкий уровень ТЛИ.

Медиана времени до прогрессирования у пациентов с низким уровнем соотношения абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу нейтрофилов ($<155,70$) составила 7 месяцев (95% ДИ от 5 до 9 месяцев), достоверно отличаясь от таковой у больных с высоким показателем ТЛИ — 2 месяца (95% ДИ от 2 до 5 месяцев) ($p=0,0499$), что может свидетельствовать о прогностической значимости данного показателя для выявления ранних признаков рецидивирования процесса (рис. 4).

Показатель моноцитарно-лимфоцитарного индекса не показал значимого влияния на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

Проведенное нами исследование демонстрирует, что рассмотренные солидные опухоли являются весьма гетерогенными по данным морфологического анализа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль и ее непосредственное микроокружение, причем, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта является более насыщенным инфильтрирующими CD8 T-лимфоцитами, поскольку количественный показатель инфильтрации значительно превышает аналогичный показатель в аденокарциномах желудка.

Кроме того, проведенный нами анализ позволил предположить прогностическую ценность количественного определения элементов иммунологического микроокружения опухолей (особенно плоскоклеточного рака головы и шеи), поскольку показал значимое влияние экспрессии CD8 T-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов на клиническое течение заболевания и степень ответа на проводимую терапию.

Индексы нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношений, предположительно, могут являться информативными факторами прогноза течения вышеуказанных опухолевых процессов в связи с обнаруженным их влиянием на общую выживаемость пациентов. К аналогичному выводу пришли и некоторые зарубежные исследователи. Так, по данным М. Mori с соавторами, повышение значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у пациентов с аденокарциномой желудка, получавших адъювантную химиотерапию, является фактором неблагоприятного прогноза, влияющим как на общую, так и на безрецидивную выживаемость [8].

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение может быть достоверным прогностическим маркером выявления раннего рецидива плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Мета-анализ 25 исследований с включением 6847 больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, проведенный L. Yang с соавторами, показал высоко достоверную негативную прогностическую значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов данной когорты, тогда как тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс подобной значимостью не обладает [14]. В своей работе W. Yu с соавторами также говорит о том, что высокий показатель нейтрофильно-лимфоцитарного индекса может служить независимым неблагоприятным фактором, ассоциированным с более высоким риском рецидива заболевания у пациентов с опухолями головы и шеи; однако, в этой работе достоверной ассоциации риска рецидивирования и влияния тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса на общую выживаемость выявлено не было [15]. Данный факт подтвержден и нашим исследованием.

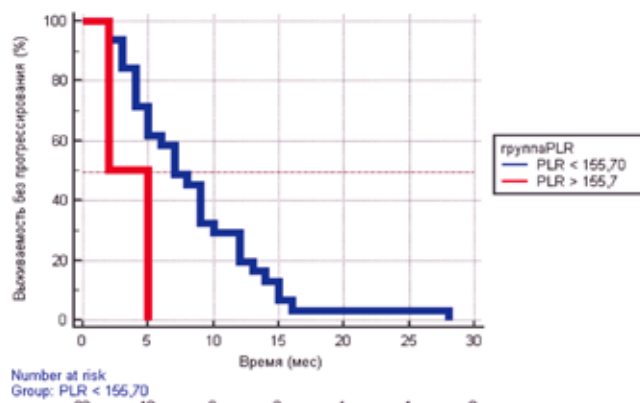


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от уровня тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения.

J. Wen с соавторами, проанализировав данные 723 пациентов с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения, показали, что именно повышенный показатель тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса является достоверным фактором прогноза течения заболевания, оказывающим влияние как на общую, так и на безрецидивную выживаемость [13]. К подобному выводу пришли и Y. Takenaka с соавторами, проанализировав данные 17 исследований (всего 6423 больных): повышенный уровень тромбоцитов и высокий тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс являются факторами неблагоприятного прогноза, влияющими на общую выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи [11].

Таким образом, необходимо проведение более крупных проспективных исследований для однозначного определения значимости данных индексов в прогностических моделях аденокарцином желудка и плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Заключение

Полученные нами результаты соответствуют большинству данных аналогичных исследований, проведенных в мировых онкологических центрах, и говорят о возможности использования показателей иммунологического микроокружения опухоли и индексов, характеризующих системное воспаление, для прогнозирования течения аденокарцином желудка и плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Информация об авторах

Светлана И. Кутукова, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения № 11 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, доцент каф. стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Наталья П. Беляк, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения № 11 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Григорий А. Раскин, д.м.н., руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Георгий М. Манихас, член-корреспондент РАЕН, главный врач ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Санкт-Петербург, Россия

Андрей И. Яременко, д.м.н., проф., заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Юлия В. Ивасьева, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Светлана С. Божор, ассистент кафедры Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37

For citation: Kutukova S. I., Belyak N. P., Raskin G. A., Manikhas G. M., Yaremenko A. I., Ivaskova Yu. V., Bozhor S. S. Systemic inflammation and immunological microenvironment in prognosis of solid tumors. *Malignant Tumours* 2019;9(1):29–37 (In Russ.)

SYSTEMIC INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL MICROENVIRONMENT IN PROGNOSIS OF SOLID TUMORS

S. I. Kutukova^{1,2}, N. P. Belyak^{1,3}, G. A. Raskin^{3,4}, G. M. Manikhas^{1,2}, A. I. Yaremenko², Yu. V. Ivaskova^{1,2}, S. S. Bozhor²

1. Municipal Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia. 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. 3. Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. 4. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Abstract:

The purpose of the research. To study prognostic significance of indicators of systemic inflammation of peripheral blood and relative indicators: neutrophil-lymphocytic and platelet-lymphocytic ratio, the course of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and gastric adenocarcinoma.

Materials and methods. Prospective analysis of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa and disseminated gastric adenocarcinoma was performed. Patients with verified diagnosis, without signs of inflammatory diseases in anamnesis, not receiving antibacterial and immunomodulatory therapy were selected. Overall survival and survival without progression were considered as the main estimated parameters.

Results. The selection criteria were met by 32 patients with disseminated gastric adenocarcinoma and 60 patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa. The prognostic value of relative indicators is determined: overall survival of patients with gastric adenocarcinoma with a low value of the neutrophil-lymphocytic index is significantly higher than that of the rest of the cohort of patients: 16 months vs. 8 and 7 months (95 % CI (confidence interval) from 12 to 23 months, $p=0.0382$). Overall survival of patients with low platelet-lymphocytic index was also higher: 16 months vs. 8 months (95 % CI from 11 to 24 months, $p=0.0026$). Different relapse-free survival was noted in the group of patients with squamous cell head and neck cancer: patients with low index value it is 7 months vs. 2 months (95 % CI from 5 to 9 months, $p=0.0499$).

Conclusions. The results show the possibility of using immunological microenvironment of the tumor and indices, characterizing the systemic inflammation, for prognosis of gastric adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

Собственные исследования

Key words: gastric adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the oral mucosa, immunological microenvironment, neutrophil-lymphocytic and platelet-lymphocytic indices.

Information about the authors

Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, oncologist of the chemotherapy department № 11 St. Petersburg State Budgetary Healthcare Facility City Clinical Oncology Center, Saint-Petersburg, Russia associate professor of dental and maxillofacial surgery The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia, e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Natalia P. Belyak, MD, PhD, chemotherapy department № 11, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Facility City Clinical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

Grigory A. Raskin, MD, PhD, DSc, professor of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Head of the Department of Pathology, Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Russia

Georgy M. Manikhas, corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, chief doctor of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Facility City Clinical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

Andrey I. Yaremenko, MD, PhD, DSc, professor, head of dental and maxillofacial surgery of State Budgetary Educational Facility of Higher Education "The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Yulia V. Ivaskova, oncologist of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Facility City Clinical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

Svetlana S. Bozhor, assistant The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Литература / Reference

1. Бережная Н. М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. 2009 г Т.1, № 2. Стр 86-93.
2. Balch C., Riley L., Bae T. Salmeron M. A., Platsoucas C. D., Itoh K..Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers // Arch. Surg. 1990. Vol.125 (2). P.200-205.
3. Berezhnaya N. M. Vzaimodistvie kletok sistemi immuniteta s drugimi componentami microokrugeniya// Oncologia. 2009 T.1, № 2. Str 86-93
4. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002; 420 (6917):860-7
5. Galon J., Pages F., Marincola F. M., Angell H. K..et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. J. Transl Med 10: 205, 2012 /
6. Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prog- nostic impact of platelet /lymphocyte and neutrophil /lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. Int J ClinExp Med. 2015;8 (4):5937-42.
7. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune- inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20 (23):6212-22. doi:10.1158 / 1078-0432. CCR-14-0442.
8. Mantovani A., Sica A. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. Lancet 2008; 371 (9614):771-83.
9. Mori M., Shuto K., Kosugi C., Narushima K., Hayashi H., Matsubara H., Koda K. An increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during adjuvant chemotherapy indicates a poor prognosis in patients with stage II or III gastric cancer // BMC Cancer. 2018 Dec 17;18 (1):1261. doi: 10.1186 / s12885-018-5171-2.
10. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. Oncotarget. 2016;7 (22):33210-9. doi:10.18632 / oncotarget.8901.
11. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2010;13 (3):170-6. doi:10.1007 / s10120-010-0554-3.

12. Takenaka Y., Oya R., Kitamiura T., Ashida N., Shimizu K., Takemura K., Yamamoto Y., Uno A. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis // *Head Neck*. 2018 Dec;40 (12):2714-2723. doi: 10.1002/hed.25366.
13. Tupicin N. N. Immunofenotiprakamolochnoizhelezi // *Rakmolochnoizhelesi/Pod red. N. E. Kushlinskogo, S. M. Portnogo, K. G. Laktionova.* – М.:Izdatelstvo RAMN, 2005. – Str.174-197.
14. Wen J., Bedford M., Begum R., Mitchell H., Hodson J., Whiting J., Griffiths E. The value of inflammation based prognostic scores in patients undergoing surgical resection for oesophageal and gastric carcinoma // *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117 (8):1697-1707. doi: 10.1002/jso.25057
15. Yang L., Huang Y., Zhou L., Dai Y., Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in headand neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // *Head Neck*. 2018 Dec 30. doi: 10.1002/hed.25583.
16. Yu W., Dou Y., Wang K., Liu Y., Sun J., Gao H., Liu S., Wei F., Yuan D., Song X., Qu X. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral, pharyngeal, and lip cancer // *Head Neck*. 2019 Jan 11. doi: 10.1002/hed.25580

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-38-41

Цитирование: Шихзадаев М. Ш., Школьник М. И., Станжевский А. А., Богомолов О. А., Долбов А. Л. Значение позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии малого таза в планировании оперативного лечения больных с раком предстательной железы группы высокого риска // Злокачественные опухоли 2019;9(1):38–41

ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ МАЛОГО ТАЗА В ПЛАНИРОВАНИИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

М. Ш. Шихзадаев, М. И. Школьник, А. А. Станжевский, О. А. Богомолов, А. Л. Долбов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: В статье рассмотрена диагностическая ценность использования ПЭТ/КТ в планировании лечения больных раком предстательной железы из группы высокого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатический специфический антиген, позитронно-эмиссионная томография.

Рак предстательной железы (РПЖ) считается одной из наиболее актуальных проблем онкологии на сегодняшний день. Этиология РПЖ многообразна и до сих пор недостаточно изучена. Считается, что основную роль в формировании опухоли играют генетические факторы, наследственность, расовая принадлежность [1].

РПЖ остается вторым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин, в 2012 году на него приходилось более 1 миллиона диагнозов во всем мире, что составляет 15% от всех выявленных онкологических заболеваний [15].

В обеспечении эффективности последующего лечения пациентов ключевую роль играет своевременная и точная диагностика РПЖ [2].

Шкалирование микроморфологической характеристики биоптатов по Глиссону позволяет формализовать идентификацию клинически значимой РПЖ. Независимым прогностическим фактором также может быть объем опухоли [12].

Ведущая роль в непрямо́й идентификации метастазов РПЖ среди прочих методов диагностики принадлежит позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и остеосцинтиграфии (ОСГ).

Цель исследования — оценка первичных показателей клинической эффективности позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии малого таза в планировании оперативного лечения больных раком предстательной железы группы высокого риска.

Материалы и методы

Проведено проспективное лонгитюдное сравнительное исследование с участием 30 мужчин в возрасте от 52 до 72 лет (61,2±1,0 лет), у которых установлен диагноз РПЖ группы высокого риска по D'Amico.

В составе комплексного обследования всем пациентам до оперативного лечения выполнена МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, ПЭТ-КТ всего тела с Галлием 68 (^{68}Ga), определена сывороточная концентрация простатического специфического антигена (ПСА) иммуноферментным методом.

Всем пациентам произведена лапароскопическая радикальная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией до бифуркации общих подвздошных сосудов.

Микроморфологическая (гистологическая) оценка тканей простаты выполнена по стандартной методике с определением гистологической оценки дифференцировки рака простаты по Глиссону.

Поскольку характер распределения количественных признаков, оцененный графическим способом, был близким к нормальному, а также ввиду немногочисленности наблюдений и, следовательно, необходимости выбора наиболее чувствительных статистических методов, в логико-статистическом анализе данных мы применили параметрические методы статистики [13]. Описание центральной закономерности осуществлено с помощью средней арифметической величины (M), вариативность признака характеризуется с вычислением стандартной ошибки средней (m). Вероятность отличия выборок по количественным показателям была вычислена с помощью t -критерия Стьюдента.

Связь количественных показателей была приближена к прямолинейной, что позволило оценивать ее методом парного корреляционного анализа по Пирсону с вычислением коэффициента корреляции r .

Качественные показатели описывали в абсолютных и относительных (процентных) величинах. Сравнение двух групп по качественному признаку проводилось путем углового преобразования Фишера с приведением величины эмпирического угла ψ более двух групп — путем построения таблиц сопряженности с последующим применением метода максимального правдоподобия критерия «хи-квадрат» (χ^2).

Рассчитывали следующие показатели диагностической ценности: чувствительность (отношение истинно позитивных

(ИП) к сумме истинно позитивных и ошибочно негативных (ОН) результатов), специфичность (отношение истинно негативных (ИН) к сумме ИН и ошибочно позитивных (ОП) результатов), позитивную предсказывающую ценность (ППЦ, отношение ИП к сумме ИП и ОП результатов) и негативную предсказывающую ценность (НПЦ, отношение ИН к сумме ИН и ОН).

Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости p было выбрано значение 0,05.

Ведение банка данных исследования, базовые расчеты производных показателей, частотную характеристику признаков проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016, все вычисления осуществляли средствами Statsoft Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Показатели сывороточной концентрации ПСА составили $9,0-70$ нг/мл ($23,5 \pm 2,4$ нг/мл), объема простаты — $45-130$ см³ ($69,0 \pm 4,1$ см³), суммарная величина гистологической оценки дифференцировки РПЖ по Глиссону — $6-8$ ($7,0 \pm 0,1$) баллов.

Сопоставление показателей с учетом объема органа демонстрирует тенденцию к возрастанию концентрации ПСА и нисходящий тренд оценки по Глиссону (рис. 1).

Оценка диагностической (прогностической) значимости ПЭТ-КТ и МРТ продемонстрировала высокие клинически значимые показатели в выявлении метастазов как в лимфоузлах (референтный метод — патоморфологический), так и в костях (референтный метод — ОСГ) (табл. 1).

Сравнительная характеристика выявления метастазов РПЖ в лимфоузлах по данным ПЭТ-КТ и МРТ демонстрирует существенное преимущество ПЭТ-КТ по истинно позитивному, ошибочно негативному показателям ($\phi=3,3$; $p<0,05$) и преобладающие абсолютные величины (по нисходящей): позитивной предсказывающей ценности, специфичности, чувствительности, негативной предсказывающей ценности.

Оценку показателей диагностической ценности ПЭТ-КТ для выявления метастазов РПЖ следует производить на большем числе пациентов, поскольку на данном этапе исследования лишь чувствительность и негативная предсказывающая ценность демонстрируют интерпретируемые величины.

Таким образом, показатели клинической эффективности позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной

Таблица 1. Показатели диагностической ценности позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии в выявлении метастазов у больных раком предстательной железы

Показатели диагностической ценности	Выявление метастазов:		
	в лимфоузлах		в костях
	ПЭТ-КТ	МРТ	ПЭТ-КТ
Истинно позитивные, абс.	14	32	
Ошибочно позитивные, абс.	230		
Истинно негативные, абс.	11	10	25
Ошибочно негативные, абс.	314	3	
Чувствительность, %	82,4	17,6	40,0
Специфичность, %	84,6	76,9	100,0
Позитивная предсказывающая ценность, %	87,5	50,0	100,0
Негативная предсказывающая ценность, %	78,6	41,7	89,3

томографии малого таза в планировании оперативного лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы группы высокого риска позволяют рекомендовать включение ПЭТ-КТ в протокол обследования пациентов перед оперативным вмешательством.

Выводы

1. Диагностическая ценность ПЭТ-КТ в выявлении метастазов РПЖ в лимфоузлах характеризуется: чувствительностью 82,4%, специфичностью 84,6%, позитивной предсказывающей ценностью 87,5%, негативной предсказывающей ценностью 78,6%.
2. Диагностическая ценность ПЭТ-КТ в выявлении метастазов РПЖ в костях характеризуется: чувствительностью 17,6%, специфичностью 84,6%, позитивной предсказывающей ценностью 87,5%, негативной предсказывающей ценностью 78,6%.
3. Высокие показатели клинической эффективности позитронно-эмиссионной томографии в планировании оперативного лечения пациентов с раком предстательной железы группы высокого риска позволяют рекомендовать включение данного метода в протокол обследования пациентов перед оперативным вмешательством.

Перспективой дальнейших исследований является построение прогностических моделей патологического процесса и разработка диагностического протокола с включением ПЭТ-КТ до операции у больных раком предстательной железы из группы высокого риска.

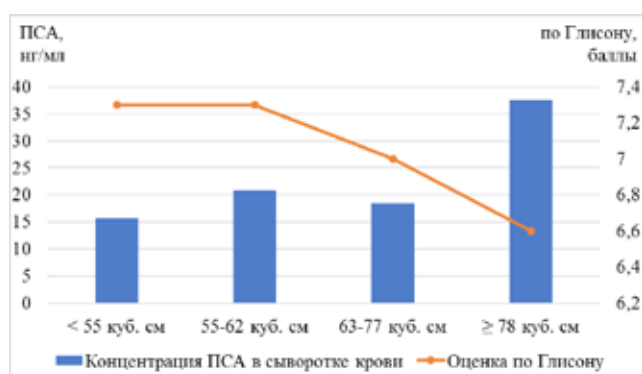


Рисунок 1. Показатели сывороточного содержания простатического специфического антигена и оценки гистологической дифференцировки по Глиссону у больных раком предстательной железы с учетом объема органа.

Собственные исследования

Информация об авторах

Махмуд Ш. Шихзадаев, врач онколог-уролог, аспирант отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: makhmud.shikhzadaev@mail.ru

Михаил И. Школьник, д.м.н., врач онколог-уролог, руководитель отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Андрей А. Станжевский, д.м.н., врач-радиолог, ведущий специалист по лучевой диагностике и лучевой терапии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Олег А. Богомолов, врач онколог-уролог отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артем Л. Долбов, врач-рентгенолог отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-38-41

For citation: Shikhzadaev M. Sh., Shkolnik M. I., Stanjevskiy A. A., Bogomolov O. A., Dolbov A. L. The significance of pelvis positron emission tomography and magnetic resonance tomography for surgical planning in patients with high-risk prostate cancer. *Malignant Tumours* 2019;9(1):38–41 (In Russ.)

THE SIGNIFICANCE OF PELVIS POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY FOR SURGICAL PLANNING IN PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER

M. Sh. Shikhzadaev, M. I. Shkolnik, A. A. Stanjevskiy, O. A. Bogomolov, A. L. Dolbov

Federal State Budgetary Institution Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Abstract: The article concerns the diagnostic value of PET / CT scan for surgical planning in patients with high-risk prostate cancer.

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, positron emission tomography.

Information about the authors

Makhmud Sh. Shikhzadaev, urologic oncologist, postgraduate student of the Department of Urologic Oncology of Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: makhmud.shikhzadaev@mail.ru

Mikhail I. Shkolnik, MD, PhD, DSc, urologic oncologist, Head of the Department of Urologic Oncology of Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Andrey A. Stanjevskiy, MD, PhD, DSc, radiologist, leading specialist in radiology and radiation therapy, Deputy Head for Scientific Issues of Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Oleg A. Bogomolov, urologic oncologist of the Department of Urologic Oncology and Gynecologic Oncology Surgery of Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Artem L. Dolbov, radiologist of the Department of Positron Emission Tomography of Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Литература / References

1. Шихзадаев М. Ш, Школьник М. И, Жаринов Г. М, Богомолов О. А, Прохоров Д. Г. Современные подходы в лечении местно-распространенного рака предстательной железы // Вопросы онкологии, 2018. Том 64, № 4.
2. Al-Monajjed R. Prostate cancer screening: controversies and suggested solutions / R. Al-Monajjed, C. Arsov, P. Albers // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. — 2018. — doi: 10.1007/s00103-018-2840-x.
3. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Perera, N. Papa, D. Christidis [et al.] // Eur Urol. — 2016. — Vol. 70, No. 6. — P. 926–937. — doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
4. Diagnostic Efficacy of (^{68}Ga) Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer / T. Maurer, J. E. Gschwend, I. Rauscher [et al.] // J Urol. — 2016. — Vol. 195, No. 5. — P. 1436–1443. — doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
5. Jadvar H. Positron emission tomography in imaging evaluation of staging, restaging, treatment response, and prognosis in prostate cancer / H. Jadvar // Abdom Radiol (NY). — 2016. — Vol. 41, No. 5. — P. 889–898. — doi: 10.1007/s00261-015-0563-0.
6. ^{68}Ga -PSMA Positron Emission Tomography / Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer / A. Herlemann, V. Wenter, A. Kretschmer [et al.] // Eur Urol. — 2016. — Vol. 70, No. 4. — P. 553–557. — doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051.
7. Clinical impact of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography / computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach / S. Albisinni, C. Artigas, F. Aoun [et al.] // BJU Int. — 2017. — Vol. 120, No. 2. — P. 197–203. — doi: 10.1111/bju.13739.
8. The Role of Positron Emission Tomography With (^{68}Ga) Gallium (Ga) — Labeled Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) in the Management of Patients With Organ-confined and Locally Advanced Prostate Cancer Prior to Radical Treatment and After Radical Prostatectomy / B. P. Rai, R. P. Baum, A. Patel [et al.] // Urology. — 2016. — Vol. 95. — P. 11–15. — doi: 10.1016/j.urol.2015.12.048.
9. Prospective evaluation of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer / P. J. van Leeuwen, L. Emmett, B. Ho [et al.] // BJU Int. — 2017. — Vol. 119, No. 2. — P. 209–215. — doi: 10.1111/bju.13540.
10. Nonspecific Uptake of ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen in Diseases other than Prostate Malignancy on Positron Emission Tomography / Computed Tomography Imaging: A Pictorial Essay and Review of Literature / D. Malik, A. Sood, B. R. Mittal [et al.] // Indian J Nucl Med. — 2018. — Vol. 33, No. 4. — P. 317–325. — doi: 10.4103/ijnm.IJNM_81_18.
11. Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET positivity predictive factors in prostate cancer / A. L. Gutiérrez-Cardo, A. Pérez Duarte, S. F. García-Argüello [et al.] // Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. — 2018. — doi: 10.1016/j.rem.2018.09.006.
12. Prostate imaging features that indicate benign or malignant pathology on biopsy / C. E. Lovegrove, M. Matanhelia, J. Randeva [et al.] // Transl Androl Urol. — 2018. — No. 7, Suppl. 4. — P. S420–S435. — doi: 10.21037/tau.2018.07.06.
13. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М.: Практическая медицина, 2011. — 480 с.
14. Jansson K. F. et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer // European urology. — 2012. — T. 62. — №. 4. — С. 656–661.
15. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // International journal of cancer. — 2015. — T. 136. — №. 5.

Собственные исследования

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-42-46

Цитирование: Снежко Т. А., Владимирова Л. Ю., Черняк М. Н., Шатова Ю. С., Миташок И. С. Опыт применения трансартеральной химиоэмболизации печеночной артерии в комплексном лечении больных метастатическим раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2019;9(1):42–46

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т. А. Снежко, Л. Ю. Владимирова, М. Н. Черняк, Ю. С. Шатова, И. С. Миташок

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

Резюме: Локальные методы лечения могут дополнять традиционную системную лекарственную терапию метастатического рака молочной железы. Целью исследования была оценка токсичности, непосредственных результатов лечения и определение общей выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в печень, которым выполнялась трансартеральная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ) в сочетании с традиционной химиотерапией таксанами. Шестьдесят пациентов были разделены на 2 группы: 34 пациентки получили комбинированное лечение в виде системной полихимиотерапии с последующим выполнением 1–2 процедур ТАХЭ с использованием микросфер НераSphere, липиодола, доксорубицина 30 мг/м² и 5-фторурацила 600 мг/м², тогда как 26 пациенток получали только химиотерапию. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возраст, начальная стадия, биологический подтип и предшествующее лечение ($p > 0,05$). Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Непосредственный ответ на терапию по критериям RECIST в группе химиотерапия + ТАХЭ был следующим: частичный ответ — 7 (20,6%), стабилизация — 23 (67,6%), прогрессирование — 4 (11,8%). Побочные эффекты ТАХЭ были контролируемыми. 3-летняя общая выживаемость по Каплану — Мейеру в группе химиотерапия + ТАХЭ составила 63,2%, в группе контроля — 43,8% ($p = 0,039$). Таким образом, метод ТАХЭ может быть включен в протокол лечения пациентов с метастазами рака молочной железы с частичным ответом или стабилизацией после химиотерапии для консолидации полученного эффекта.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в печень, химиоэмболизация печеночной артерии.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и остается основной онкологической патологией у женского населения (20,9%) [1]. За период с 2005 по 2015 годы отмечен прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 21% (среднегодовой темп прироста составляет 1,91%). В структуре онкологической смертности женского населения злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес и составляют 16,7% [1,2]. Лекарственная терапия является обязательной составляющей лечения РМЖ, позволяя существенно увеличить число излеченных больных на ранних стадиях заболевания и значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с распространенным или метастатическим РМЖ, когда полное излечение невозможно [2,3].

Основной целью лечения метастатического РМЖ является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов, связанных с опухолью, поддержание или улучшение качества жизни пациентов [4]. До 80% больных РМЖ на разных этапах развития заболевания имеют метастатическое поражение печени [2,5,6]. Сочетание современной системной лекарственной терапии, направленной на уменьшение объема опухолевой массы, в том числе с целью достижения операбельного состояния, и ло-

кальных методов лечения (хирургическое удаление метастазов в печени, радиочастотная абляция) обладает признанной эффективностью [5,6]. Однако такой вариант лечения применим только у ограниченного числа больных (5–15%). Рецидив злокачественной опухоли в течение ближайших 3–5 лет после резекции печени наблюдается у 70–90% больных, и лишь у трети из них возможно повторное выполнение хирургического лечения [7]. Кроме того, трудности представляет преодоление лекарственной устойчивости к современным цитостатикам и препаратам для эндокринотерапии. Это определяет актуальность поиска новых мини-инвазивных и эффективных методов терапии, что послужило стимулом к разработке внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем.

Внедрение локальных методов воздействия на метастатические очаги, таких как трансартеральная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ), открыло новые возможности контроля над метастазами в печень [8,9,10]. Применение данного способа лечения позволяет решить сразу несколько задач, таких как достижение оптимальной концентрации и длительности воздействия лекарственного противоопухолевого средства непосредственно в опухолевом узле, индукция ишемического некроза ткани опухоли вследствие нарушения васкуляризации. В то же время при данном методе лечения системная токсичность цитостатиков минимальна в связи с их низкой концентрацией в си-

стемном кровотоке. Эффективность рентгеноэндоваскулярной ТАХЭ обусловлена различиями в кровоснабжении нормальной ткани печени и опухолевого узла. Нормальная паренхима печени имеет двойное кровоснабжение: основной объем крови поступает из воротной вены (70%), из печеночной артерии — 30%. В то же время кровоснабжение опухолевых узлов (до 95% кровотока) осуществляется из ветвей печеночной артерии [10]. Эта особенность сосудистой архитектуры позволяет селективно вводить высокие дозы цитостатика непосредственно в метастатический очаг, что значительно снижает вероятность его токсического воздействия на здоровую ткань печени.

Для обеспечения длительного нахождения цитостатика в ткани опухоли используют различные вещества, обладающие выраженной способностью к абсорбции (так называемые препараты-носители). Широкое применение в клинической практике получил липидол, представляющий собой йодированный сложный эфир, получаемый из масла маковых зерен, который обладает способностью создавать стойкую эмульсию с химиопрепаратами [11,12]. Стандартная методика химиоэмболизации («масляная» эмболизация) — введение эмульсии липидола с химиопрепаратом с последующей окклюзией просвета артерий взвесью гемостатической губки или ненасыщаемыми микросферами. Несомненное достоинство липидола — глубокое проникновение цитостатиков в опухоль (даже гиповаскулярную), недостаток — сравнительно быстрый период выведения препарата из очага [12].

Также при ТАХЭ эффективно используются насыщаемые микросферы. Например, сверхабсорбирующие Herasphere (Biosphere Medical Inc., Франция) представляют собой биосовместимые, гидрофильные нерезорбируемые микросферы, изготовленные из акрилового сополимера. Они обладают уникальным свойством впитывать жидкости в объемах, в 64 раза превышающих объем микросфер в сухом виде. Изначальный размер частиц варьирует от 30 до 200 мкм, в насыщенном виде значительно увеличивается, и достигает 120–800 мкм. Эмболизация микросферами заключается в следующем: сферы насыщаются препаратом во флаконе (могут использоваться только доксорубицин или иринотекан), и эмболизация производится только сферами. Проблема эмболизации насыщаемыми сферами состоит в том, что диаметр сфер затрудняет возможности для глубокого проникновения в ткань опухоли, попытки уменьшения диаметра сфер часто приводят к острому некрозу эмболизированного участка; при этом эмболизация обеспечивает длительное постепенное высвобождение препарата [12]. Комбинация методик (замена в обычной эмболизации губки или простых сфер насыщаемыми) позволяет добиться как глубокого проникновения эмульсии в ткань опухоли, так и длительного контакта за счет медленного высвобождения доксорубина из насыщаемых микросфер [11]. Кроме того, к преимуществам можно отнести и возможность сочетать эмульсию фторурацила с липидолом и эмболизацию микросферами с доксорубицином.

Материалы и методы

В ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в период с 2015 по 2018 годы проведено открытое проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование с участием 60 больных метастатическим раком молочной железы с поражением печени. Целью исследования была оценка токсичности, непосредственных результатов лечения и определение общей выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в печень, которым выполнялась транс-

артериальная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ) в сочетании с традиционной химиотерапией таксанами. Диагноз был подтвержден путем трепан-биопсии первичной опухоли и метастазов в печени, с последующим проведением морфологического и иммуногистохимического исследований. По результатам инструментальных методов исследования (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование), выполненным до начала терапии, метастатические очаги признаны нерезектабельными. Больные были разделены на 2 группы: 34 пациентки вошли в основную группу (1-я группа), в которой после проведения 6–12 курсов системной химиотерапии таксанами выполнялись 1–2 процедуры ТАХЭ (доксорубицин 30 мг/м², 5-фторурацил 600 мг/м², 10 мл липидола и 1–2 мл микросфер Herasphere диаметром 300–500 мкм). В группу контроля (2-я группа) вошли 26 пациенток, которые получали только химиотерапию (таксан-содержащие режимы), от 6 до 12 курсов. Возраст больных варьировал от 32 до 66 лет, средний возраст пациенток основной группы — 49,4 года, группы контроля — 55 лет. Среди выявленных биологических подтипов рака молочной железы преобладал люминальный В HER2-негативный подтип (54,4% в 1-ой группе и 52% во 2-ой группе). Первично метастатический рак молочной железы с нерезектабельными метастазами в печень диагностирован у 3 человек 1-ой группы (8,8%) и у 6 (23,1%) человек 2-ой группы. Прогрессирование первичного процесса после ранее проведенной терапии отмечалось у большинства больных, в первой группе у 91,2% (31 человек), во второй группе — 76,9% (20 человек). Изолированное метастатическое поражение печени встречалось сравнительно редко (8 пациенток (23,5%) в основной группе и 4 пациентки (15,4%) в группе контроля), значительно чаще отмечалось сочетание с метастатическим поражением других органов — костей, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, мягких тканей. Так, олигометастатическое поражение внутренних органов отмечено у 26 человек (76,5%) 1-ой группы и 22 человек (84,6%) 2-ой группы. Размеры метастатических очагов составляли от 2,7 см до 7,3 см, среднее количество — 7,5. Анализируя топические характеристики метастазов в печени, мы отметили, что билобарное поражение встречалось наиболее часто (у 33 больных (91,7%) в 1-ой группе и 22 больных (84,7%) во 2-ой группе). Большая часть больных ранее получали терапию, 32 больным (83,4%) основной группы и 17 больным (65,4%) из группы контроля было проведено комплексное лечение по поводу рака молочной железы с включением системной химиотерапии. Таким образом, обе группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возраст, начальная стадия, биологический подтип и предшествующее лечение (p > 0,05).

Все пациентки на первом этапе лечения получали системную химиотерапию с включением таксанов. Основной схемой была монотерапия доцетакселом в режиме 75–100 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 недели, ее получали 46 больных (76,6%). Двое больных (5,8%) в основной группе и 3 (11,5%) в контрольной группе получали терапию по схеме паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно + карбоплатин AUC 5–6 внутривенно капельно каждые 3 недели. Девяти пациенткам (15%) проводилась монотерапия паклитакселом. Четырнадцать больных (23,3%) имели гиперэкспрессию HER2/neu в опухоли, в связи с чем получали дополнительно к химиотерапии трастузумаб в режиме 6 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели.

Методика ТАХЭ заключалась в следующем: выполнялась пункция, катетеризация по Сельдингеру лучевой либо бедренной артерии. Преимущественно использовались катетеры формы Headhunter 5F при трансрадиальном доступе и катетеры форм C2

Собственные исследования

или Motarjeme (Terumo, Merit Medical) при феморальном доступе. Через проводник ангиографический катетер последовательно вводился в брюшную аорту. Выполнялась аорто-артериография (ангиографический комплекс Philips (Нидерланды) Allura Xper FD20 с пакетом опций OncoSuite (в том числе EmboGuide)), позволяющая уточнить анатомию печеночной артерии, ее индивидуальные особенности, коллатеральное кровоснабжение органа, оценить техническую возможность селективной катетеризации сосудов, питающих опухоль, выявить особенности метастатического очага (точная локализация, распространенность, васкуляризация, состояние портальной вены и наличие артерио-портальных шунтов). Затем селективно катетеризировался чревный ствол и последовательно микрокатетером Masters Parkway HF 2,6F (Asahi Intecc) суперселективно катетеризировались сегментарные (субсегментарные) артерии, кровоснабжающие метастатические очаги. Приготовленная эмульсия липиодола и 5-фторурацила 600 мг/м² дозированно вводилась в микрокатетер до возникновения рефлюкса. Затем после насыщения микросфер химиопрепаратом доксорубицин в дозе 30 мг/м² (НераSphere диаметром 300-500 мкм) через микрокатетер в артерию, кровоснабжающую очаг, вводилась взвесь микрочастиц, насыщенных доксорубицином. В завершение процедуры выполнялась контрольная ангиография от уровня общей печеночной артерии и чревного ствола.

Основными противопоказаниями для включения в исследование были такие критерии, как поражение более 70% паренхимы печени, частичный или полный тромбоз ствола воротной вены, тяжелая сердечно-сосудистая, дыхательная или почечная недостаточность, противопоказания к ангиографии, беременность и низкая ожидаемая продолжительность жизни (менее 3 месяцев). Непосредственный ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST с помощью МРТ и/или СРКТ. Трехгодичная выживаемость оценивалась по методу Каплан-Мейера.

Полученные результаты

Тридцати четырём пациенткам основной группы было выполнено 46 процедур ТАХЭ. Эмболизации подвергалось максимальное количество метастатических очагов: в обязательном порядке — прогрессирующие на фоне системной терапии очаги, при возможности — все наиболее крупные. Непосредственный ответ на лечение оценивался на основании результатов клинкорентгенологического и магнитно-резонансного методов обследования согласно критериям RECIST. В основной группе частичная регрессия отмечена в 20,6% случаев (7 больных), стабилизация — в 67,6% случаев (23 больных), прогрессирование наблюдалось в 11,8% случаев (4 больных). Полный ответ не отмечен ни в одном случае. В группе контроля полный ответ также достигнут не был. Частичная регрессия зарегистрирована у 23% больных (6 человек), стабилизация — у 57,7% (15 человек), прогрессирование отмечено у 19,2% больных (5 человек). Также мы оценили непосредственный ответ на лечение со стороны только метастатических очагов в печени. Так, в основной группе больных отмечено следующее: частичный ответ — 15 больных (44,1%), стабилизация — 17 больных (50%), прогрессирование — 2 больных (5,8%). В контрольной группе непосредственный ответ очагов в печени выглядел следующим образом: частичный ответ — 4 больных (15,3%), стабилизация — 17 больных (65,38%) прогрессирование — 5 больных (19,23%). Таким образом, в основной группе удалось достичь контроля над очагами в печени у 94,1% больных против 80,6% больных в группе сравнения, причем отмечено достоверное отличие в достижении

частичного ответа на лечение (44,1% в основной группе против 15,3% в группе сравнения, $p < 0,05$). Достигнутый ответ в печени сохранялся в течение 13,4 месяцев в группе ТАХЭ против 9,3 месяцев в группе больных, получающих только химиотерапию ($p < 0,05$).

Все отмеченные побочные эффекты системной химиотерапии были стандартными, контролируемыми, купировались согласно стандартам сопроводительной терапии. Постэмболизационный синдром после выполнения ТАХЭ наблюдался в 60,9% случаев (после 28 процедур), купировался на фоне консервативной терапии в течение 2–7 суток, желтуха (паренхиматозная и/или механическая) не отмечалась. Побочные эффекты также были контролируемыми, тошнота и рвота I степени тяжести отмечены у 8 больных (23,5%), болевой синдром I–II степени отмечался в течение 2–3 суток после выполнения процедуры у 3 больных (8,8%). Осложнения устранялись назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и антиэметиков. После выполнения процедуры на 1–3 сутки отмечались изменения лабораторных показателей: лейкопения I–II степени (15 случаев — 32,6%), лейкоцитоз от $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $17,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (7 случаев — 15,2%), повышение уровня трансаминаз I–II степени (33 случая — 71,7%). Через 10–14 дней после проведения манипуляции лабораторные показатели достигали нормальных значений.

Медиана наблюдения за больными составила 17 месяцев. 3-летняя общая выживаемость была оценена методом Каплана — Мейера и составила для основной группы больных 63,2%, для группы контроля — 43,8% ($p = 0,039$). Таким образом, у больных в группе системной химиотерапии в сочетании с ТАХЭ доксорубицином и 5-фторурацилом достигнуто достоверное улучшение общей выживаемости. Полученные результаты, вероятно, связаны с лучшим объективным ответом на проводимое лечение со стороны очагов в печени за счет выполнения ТАХЭ, что позволило повысить эффективность лечения.

Обсуждение

Применение новейших рентгенэндоваскулярных методов лечения в дополнение к традиционным методам лечения метастатического рака молочной железы представляет несомненный интерес для изучения. Активное внедрение локальных методик воздействия на опухолевые очаги позволит в дальнейшем эффективно уничтожать злокачественные клетки с приобретенной лекарственной устойчивостью, поможет достичь улучшения качества жизни больных и увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Все это может быть достигнуто с минимальной токсичностью, которой по результатам многочисленных исследований обладают эндоваскулярные методы терапии [11,12]. Однако стоит отметить, что наилучших результатов методика ТАХЭ позволяет добиться у пациенток с частичным ответом или стабилизацией, достигнутых предшествующим противоопухолевым лечением. Нуждаются в дальнейшем изучении такие параметры, как оптимальные критерии отбора больных для локальных методов лечения, необходимое количество процедур, интервалы между процедурами, наилучшие комбинации цитостатиков для локального введения. Таким образом, методика ТАХЭ безопасна и эффективна, после дальнейшего изучения может быть использована в лечении пациенток с метастатическим поражением печени при РМЖ.

Информация об авторах

Татьяна А. Снежко, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: tatyana_snezhko@mail.ru

Любовь Ю. Владимирова, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Максим Н. Черняк, врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: m.n.chernyak@mail.ru

Юлиана С. Шатова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: shat5@rambler.ru

Ирина С. Миташок, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: imitashok@mail.ru

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-42-46

For citation: Snezhko T. A., Vladimirova L. Yu., Chernyak M. N., Shatova Yu. S., Mitashok I. S. Hepatic artery in combined treatment of patients with metastatic breast cancer // Malignant Tumours 2019;9(1):42–46 (In Russ.)

HEPATIC ARTERY IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

T. A. Snezhko, L. Yu. Vladimirova, M. N. Chernyak, Yu. S. Shatova, I. S. Mitashok

Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Abstract: Local therapy can complement traditional systemic drug therapy for metastatic breast cancer. The objective of the study was to assess toxicity, immediate results of the treatment and to determine the overall survival rate in patients with breast cancer with metastases to the liver, who underwent transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatic artery in combination with traditional chemotherapy with taxanes. Sixty patients were divided into 2 groups: 34 patients received combined treatment (systemic chemotherapy with the following TACE (1–2 procedures) with HepaSphere microspheres, lipiodol, doxorubicin 30 mg/m² and 5-fluorouracil 600 mg/m²), while 26 patients received chemotherapy only. The groups were comparable in terms of their main clinical parameters: age, initial stage, biological subtype, and previous treatment ($p>0.05$). Median follow-up period was 17 months. The immediate response to the therapy according to the RECIST criteria in the chemotherapy+TACE group was the following: partial response — 7 (20.6 %), stabilization — 23 (67.6 %), disease progression — 4 (11.8 %). Adverse effects of TACE were manageable. Kaplan-Meier 3-year-survival rate was 63.2 % in the chemotherapy+TACE group versus 43.8 % in the control group ($p=0.039$). Thus, TACE method can be included to the treatment protocol for the patients with metastatic breast cancer with partial response to chemotherapy or stabilization of the disease progression after chemotherapy for consolidation of the result.

Key words: breast cancer, metastases to the liver, hepatic artery chemoembolization

Information about the authors

Tatyana A. Snezhko, MD, PhD, oncologist in the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: tatyana_snezhko@mail.ru

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Head of the Division of Cancer Drug Therapy, Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Maxim N. Chernyak, specialist in interventional radiology in the Department of Abdominal Oncology No. 1 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: m.n.chernyak@mail.ru

Yuliana S. Shatova, MD, PhD, DSc, leading research associate in the Department of Soft Tissue and Bones Cancer of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: shat5@rambler.ru

Irina S. Mitashok, head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: imitashok@mail.ru

Собственные исследования

Литература / References

1. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Матишов Д. Г. Фундаментальные исследования. 2013. № 7–3. С. 504–510.
2. Аутогемохимиотерапия в паллиативном лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением печени. Сидоренко Ю. С., Холодный М. Д., Владимирова Л. Ю., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Абрамова Н. А. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2004. № 2. С. 48b-48.
3. Комбинация карбоплатина с паклитакселом в лечении больных метастатическим раком молочной железы. Владимирова Л. Ю., Саманева Н. Ю., Льянова А. А., Мягкова В. С., Абрамова Н. А., Попова И. Л. и др. // Евразийский онкологический журнал. 2014. № 3 (3). С. 252–253.
4. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». Божок А. А., Топузов Э. Э., Зикиряходжаев А. Д., Сухотько А. С., Хайленко В. А., Шатова Ю. С., Климов Н. А., Палтуев Р. М. // Опухоли репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 4. С.17–24.
5. Abbott D. E., Brouquet A., Mittendorf E. A. et al. Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. Surgery 2012, Volume 151, Number 5, p. 710–716
6. Elias D., Lasser P., Spielmann M. et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1991; 172 (6): 461–464.
7. Kostov D. V., Kobakov G. L., Yankov D. V. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. J. Breast. Cancer. 2013; 16 (2): p. 184–192.
8. Liapi E, Georgiades CC, Hong K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization: current technique and future promise. Tech Vasc Interv Radiol 2007; 10 (1):2–11
9. Giroux M-F., Baum R. A, Soulen M. C. Chemoembolization of liver metastasis from breast carcinoma. Journal of Vascular and Interventional Radiology. Volume 15, Issue 3, March 2004. p. 289–291.
10. Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии: научно-практическое издание. Под ред. А. М. Гранова, М. И. Давыдова. СПб: Фолиант; 2007; 342 с.
11. Sung W. Cho et al. Transcatheter arterial chemoembolization is a feasible palliative locoregional therapy for breast cancer liver metastases. International Journal of Surgical Oncology, Volume 2010, Article ID 251 621, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/251621>
12. Wang M., Zhang J., Ji S., Shao G. et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. Breast. 2017 Dec; 36:25–30. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.001

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-47-52

Цитирование: Рыков М. Ю. Качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Уральском федеральном округе // Злокачественные опухоли 2019;9(1):47–52

КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

М. Ю. Рыков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Цель. Анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Уральском федеральном округе.

Материалы и методы. Проанализированы оперативные отчеты за 2017 год органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 6 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Уральского федерального округа: Курганская, Тюменская, Свердловская, Челябинская области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа.

Результаты. Число отделений детской онкологии составило 3. В 3 (50%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в 1 (20%) из них отсутствуют детские онкологические койки. Число детских онкологических коек составило 192 (0,7 на 10 тыс. 0–17 лет). В 1 (20%) субъекте (Ямало-Ненецкий автономный округ) детские онкологические койки отсутствуют. Среднее число дней занятости койки в году составило 343 койко-дня. Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 59, из них 35 (59,3%, 0,1 на 10 тыс. 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. В 1 (20%) субъекте (Ямало-Ненецкий автономный округ) врачи-детские онкологи и детские онкологические койки отсутствуют. Заболеваемость в Уральском федеральном округе в 2017 г. составила 14, распространенность — 147,2 (на 100 тыс. больных 0–17 лет). Смертность составила 2,5 на 100 тыс. больных 0–17 лет, одногодичная летальность — 5%. Число пациентов, выявленных активно, составило 46 (12,1%). На лечение в медицинские организации федерального подчинения направлено 94 пациента (24,8%). На лечение за пределы территории Российской Федерации уехало 4 (1%) первичных больных.

Заключение. Очевидные дефекты учета (низкий уровень заболеваемости) и отсутствие достоверных катamnестических данных (оценка уровней смертности затруднительна) устраняются с помощью внедрения электронных систем учета. Для достоверной оценки уровня обеспеченности населения детскими онкологическими койками и процента пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, необходим аудит историй болезней пациентов. Ставшие традиционными проблемы — дефицит врачей-детских онкологов и низкий процент пациентов, выявленных активно — необходимо решать с помощью реформирования подготовки медицинских кадров.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, заболеваемость, распространенность, смертность, одногодичная летальность.

Введение

Анализ качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями основывается на статистических данных: заболеваемость, смертность, одногодичная летальность, активная выявляемость. Оценка полученных результатов является основой стратегии развития медицинской помощи данной категории пациентов. Немаловажной является и координация деятельности региональных и федеральных властей, направленная на повышение преемственности в оказании различных этапов медицинской помощи, поскольку детская онкология — централизованная область, но при этом маршрутизация пациентов должна быть рассредоточена по стране, то есть высокотехнологические этапы лечения проводятся

в медицинских организациях третьего Б уровня, рутинные — в условиях второго — третьего А уровней [1]. По этой причине особенно важна оценка уровня оказания медицинской помощи в субъектах и федеральных округах Российской Федерации.

Цель исследования

Анализ основных показателей (заболеваемость, смертность, одногодичная летальность, активная выявляемость), характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Уральском федеральном округе.

Обзоры и аналитика

Материалы и методы

Проведено экологическое исследование, в котором единицами анализа были агрегированные данные, а не отдельные индивиды [2].

Проанализированы оперативные отчеты органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья перечисленных субъектов, которые содержали следующую информацию: численность детского населения (0–17 лет); число первичных пациентов; заболеваемость (на 100 тыс. 0–17 лет); общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете; число пациентов, выявленных активно; число умерших пациентов, из них из числа выявленных в 2017 г.; годоводичная летальность (%); смертность (на 100 тыс. 0–17 лет); наличие в субъекте отделения детской онкологии; число детских онкологических коек; число дней занятости койки в году; число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, из них число врачей, имеющих сертификаты детских онкологов; число пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения; число пациентов, уехавших на лечение за пределы территории Российской Федерации.

На основании полученных данных автором рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 тыс. 0–17 лет), число детских онкологических коек и врачей-детских онкологов на 10 тыс. 0–17 лет, процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболеваемости, смертности, годоводичной летальности также рассчитаны автором для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

Результаты

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах, входящих в состав Уральского федерального округа, представлены в табл. 1.

Численность детского населения составила 2 712 660 чел. (0–17 лет). Максимальная численность детского населения отмечена в Свердловской области (902 570 чел.), минимальная — в Ямало-Ненецком автономном округе (141 964 чел.).

Число отделений детской онкологии составило 3. В 3 (50%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в 1 (20%) из них отсутствуют детские онкологические койки.

Число детских онкологических коек составило 192 (0,7 на 10 тыс. населения в возрасте 0–17 лет). В 1 (20%) субъекте (Ямало-Ненецкий автономный округ) детские онкологические койки отсутствуют. Наименьшее число коек отмечено в Свердловской области (0,1 на 10 тыс. 0–17 лет), наибольшее — в Челябинской области и Ханты-Мансийском автономном округе (0,7 на 10 тыс. 0–17 лет).

Среднее число дней занятости койки в году составило 343 койко-дня. Наибольшее число дней занятости койки в году отмечено в Свердловской области (376,1), наименьшее — в Тюменской области (298).

Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 59, из них 35 (59,3%, 0,1 на 10 тыс. 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. В 1 (20%) субъекте (Ямало-Ненецкий автономный округ) врач-детские онкологи и детские онкологические койки отсутствуют. Наибольшее число врачей-детских онкологов — в Свердловской

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Уральском федеральном округе в 2017 г.

ПОКАЗАТЕЛИ	Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями/ из них имеют сертификат врача-детского онколога/ % (на 10 тыс. населения 0–17 лет)	2/ 1/ 50 (0,05)	28/ 15/ 53,6 (0,2)	6/ 4/ 66,7 (0,1)	18/ 10/ 55,6 (0,1)	5/ 5/ 100 (0,1)	0/ 0	59/ 35/ 59,3 (0,1)
	Число отделений детской онкологии/число детских онкологических коек (на 10 тыс. населения 0–17 лет)/ число дней занятости койки в году	0/ 8 (0,4)/ 350	1/ 87 (0,1)/ 376,1	0/ 15 (0,4)-6***+9298** — 350***	1/ 55 (0,7)/ 330,05	1/ 27 (0,7)/ 354,4	0/ 0	3/ 192 (0,7)/ 343
	Число пациентов, выявленных активно (%)	6 (25)	5 (3,8)	1 (2,3)	6 (5,4)	25 (51)	3 (14,3)	46 (12,1)
	Смертность*	2,2	2,1	2,7	3,4	2,7	2,8	2,7
	Годоводичная летальность, %	4,2	н/д	4,7	13,5	2	0	5
	Число умерших пациентов/ из числа выявленных в 2017 г.	4/ 1	19/ н/д	9/ 2	25/ 15	11/ 1	4/ 0	72/ 19
	Число пациентов, направленных на лечение в федеральные медицинские организации (%) / уехавших на лечение за пределы территории РФ (%)	24 (100)/ 0	14 (10,7)/ 2 (1,5)	25 (58,1)/ 2 (4,7)	4 (3,6)/ 0	23 (46,9)/ 0	н/д/ 0	94 (24,8)/ 4 (1)
	Число первичных пациентов/общее число детей, состоящих на учете	24/ 140	131/ 1523	43/ 294	111/ 1662	49/ 284	21/ 89	379/ 3992
	Заболеваемость*/распространенность* ЗНО	13,3/ 77,7	14,5/ 168,8	12,7/ 87	15,1/ 226,4	11,9/ 70	14,9/ 63,1	14/ 147,2
	Численность детского населения	180 474	902 570	338 784	734 960	413 908	141 964	2 712 660
Субъекты Российской Федерации		Курганская область	Свердловская область	Тюменская область	Челябинская область	Ханты-Мансийский автономный округ	Ямало-Ненецкий автономный округ	Итого

* — на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет,

** — показатели детских онкологических коек,

*** — показатели детских гематологических коек

области (0,2 на 10 тыс. 0–17 лет), наименьшее — в Курганской области (0,05 на 10 тыс. 0–17 лет).

Число первичных пациентов со злокачественными новообразованиями составило 379, число пациентов, состоящих на диспансерном учете (достигших ремиссии и продолжающих лечение) — 3992. Таким образом, заболеваемость в Уральском федеральном округе в 2017 г. составила 14, распространенность — 147,2 (на 100 тыс. 0–17 лет).

Наибольшая заболеваемость и распространенность отмечена в Челябинской области (15,1 и 226,4 на 100 тыс. 0–17 лет соответственно), наименьшая — в Ханты-Мансийском автономном округе (11,9 и 70 на 100 тыс. 0–17 лет соответственно).

Число умерших пациентов составило 72, из них из числа выявленных в 2017 г. — 19. Таким образом, смертность составила 2,5 на 100 тыс. 0–17 лет, годовичная летальность — 5%. Наибольшая смертность отмечена в Челябинской области (3,4 на 100 тыс. 0–17 лет), наименьшая — в Свердловской области (2,1 на 100 тыс. 0–17 лет).

Наибольшая годовичная летальность отмечена в Челябинской области (13,5%), в Ямало-Ненецком автономном округе годовичная летальность составила 0%.

Число пациентов, выявленных активно, составило 46 (12,1%). Максимальный процент пациентов, выявленных активно, отмечен в Ханты-Мансийском автономном округе — 25 (51%), минимальный — в Тюменской области — 1 (2,3%).

На лечение в медицинские организации федерального подчинения направлено 94 (24,8%) пациента. Наибольший показатель отмечен в Курганской области (100%), наименьший — в Челябинской области (3,6%).

На лечение за пределы территории Российской Федерации уехало 4 (1%) первичных больных.

Объем выборки, который не рассчитывался предварительно¹, согласно представленным отчетам, максимально полный. Однако точно установить данный факт невозможно. Учитывая низкую заболеваемость в анализируемых субъектах, обоснованно предполагать, что часть пациентов не вошла в отчеты. Данный факт, а также отсутствие анамнеза больных, не позволяют гарантировать достоверность данных об уровне заболеваемости, смертности и годовичной летальности.

Хотя отчеты и подписывались руководителями (заместителями руководителей) органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов Российской Федерации, в большинстве своем данные предоставлялись главными внештатными детскими специалистами онкологами, что не исключает субъективного фактора, и, как следствие, ошибок при заполнении анкет, которые и были выявлены.

Из бесед с некоторыми составителями установлено, что часть из них не знала, как рассчитывать уровни заболеваемости, смертности и годовичной летальности, другие же ссылались на нехватку времени для корректного заполнения анкет. Еще одной причиной респонденты называли отсутствие достоверных статистических данных (число первичных пациентов, общее число детей, состоящих на учете и т.д.).

Обсуждение. В 3 (50%) случаях ошибочно указывались значения следующих показателей: заболеваемость, смертность, годовичная летальность.

Некоторые отчеты содержали необъяснимые, на взгляд автора, показатели. Например, в отчете Министерства здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа в графе «Число пациентов, направленных на лечение в федеральные медицинские организации» указано «4 направлены в крупные региональные клиники г. Екатеринбурга и г. Москвы». Что авторы имели в виду под «крупными региональными клиниками», не уточняется.

Складывается впечатление, что содержащиеся в отчетах временные характеристики (среднее время, затраченное на установление диагноза, среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения и среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от злокачественных новообразований пациентов) не соответствуют действительности, поскольку весьма сомнительно, что средние величины, рассчитываемые, как известно, путем сложения показателей и деления полученного числа на число слагаемых, могут быть целыми числами, тогда как в большинстве отчетов приводятся значения 7, 1 и 7 соответственно. При этом очевидно, что в ряде случаев морфологическая верификация диагноза занимает до 14 дней. Данные подозрения подтвердили и респонденты, сообщив в устных беседах, что данные заполнялись «на глаз», реальный анализ историй болезней не проводился.

Есть основания утверждать, что во многих субъектах органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья не владеют достоверной информацией или подходят к составлению отчетов формально. Очевидно, что в равной степени это относится и к главным внештатным детским специалистам онкологам некоторых субъектов. При этом ссылки на чрезмерную загруженность и отсутствие достоверных статистических данных, о чем в беседах сообщали опрошенные респонденты из числа составителей анкет, представляются неубедительными: во-первых, анализ данных является непосредственной обязанностью главных внештатных специалистов, во-вторых, в большинстве регионов, учитывая число первичных пациентов, в случае отсутствия электронных систем учета вполне возможно вести «ручной» учет пациентов.

По сравнению с 2013 г. уровень заболеваемости в Уральском федеральном округе снизился (2013 г. — 14,4, 2017 г. — 14 на 100 тыс. 0–17 лет, — 2,7%) [3].

Свердловская область утратила лидерство по заболеваемости (2013 г. — 16,8, 2017 г. — 14,5 на 100 тыс. 0–17 лет), уступив его Челябинской области (15,1 на 100 тыс. 0–17 лет). Находившийся на заключительной позиции Ямало-Ненецкий автономный округ существенно улучшил показатель выявляемости (2013 г. — 8,2, 2017 г. — 14,9 на 100 тыс. 0–17 лет соответственно), при этом на последнюю строчку переместился Ханты-Мансийский автономный округ (11,9 на 100 тыс. 0–17 лет) [3].

Это свидетельствует о том, что выявляемость и учет за прошедшие 5 лет в некоторых субъектах повысились. Хотя заболеваемость существенно ниже, чем в странах США и Европы, но выше, чем в странах с низкой достоверностью статистических данных, например, в республиках Средней Азии [4, 5, 6].

Обеспеченность населения детскими онкологическими койками несколько снизилась (2013 г. — 0,84, 2017 г. — 0,7 на 10 тыс. 0–17 лет) [3].

Обеспеченность населения врачами-детскими онкологами снизилась с 0,16 до 0,1 (на 10 тыс. 0–17 лет). Вероятно, это связано с увеличением численности детского населения на 20,9%.

¹ Рассчитать объем выборки невозможно, поскольку в исследование вошли все дети с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями и попавшие в статистические отчеты.

Обзоры и аналитика

Процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, снизился с 34,1 до 24,8%. Оценить данный показатель достаточно сложно, поскольку детская онкология — централизованная область медицины, и многие этапы лечения пациенты должны получать на базе федеральных медицинских организаций. По этой причине фактическое значение представляются достаточно низкими. Хотя это лишь субъективная оценка, и она требует проведения аудита историй болезней пациентов [3].

Сравнить показатели распространенности, смертности, однократной летальности, активной выявляемости, среднее число дней занятости детской онкологической койки в году и процент пациентов, уехавших на лечение за пределы территории Российской Федерации не представляется возможным, поскольку в 2013 г. отчеты данной информации не содержали.

Среднее число дней занятости койки в году находится на чрезвычайно низком уровне. Например, в Свердловской области — 376,1 койко-дней. Очевидно, что на детские онкологические койки госпитализируется несколько пациентов одновременно, что свидетельствует о недостаточности в этих субъектах детских онкологических коек. В других субъектах он ниже 340 койко-дней,

Это не означает, что в одних регионах необходимо увеличить число детских онкологических коек, в других — уменьшить. Во-первых, число первичных пациентов и заболеваемость продолжают увеличиваться. Во-вторых, целесообразно оптимизировать логистику пациентов, то есть проводить определенные этапы лечения в медицинских организациях соответствующих уровней: рутинные — в медицинских организациях второго уровня, высокотехнологичные — третьего А и Б, инновационные — третьего Б. Это позволит повысить загруженность детских онкологических коек в субъектах и снизить таковую в медицинских организациях федерального подчинения, где она превышает 365 койко-дней. Таким образом, это повысит доступность и качества медицинской

помощи, будет способствовать более эффективному использованию имеющихся мощностей [7].

Только после реализации изложенных выше идей, сформулированных в новом Порядке оказания медицинской помощи детям по профилю «детская онкология», возможно ответить на один из главных вопросов: является ли достаточным число детских онкологических коек в субъектах?

С целью устранения выявленных дефектов данных и причин, приводящих к появлению таковых, необходимо расширение информатизации, внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, которая исключит «субъективный» фактор как при составлении отчетов, так и во время выбора тактики лечения и маршрутизации пациентов [8].

Заключение

Уровни заболеваемости существенно ниже таковых в сравнении со странами Европы и США, но выше, чем в странах с низкой достоверностью статистических данных. Это свидетельствует о сохраняющихся дефектах выявляемости. Уровень смертности находится на приемлемом уровне, что, возможно, связано с отсутствием достоверных катамнестических данных. Процент пациентов, выявленных активно, необходимо повышать, в том числе с помощью широкого внедрения в клиническую практику алгоритма направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу. Для достоверной оценки уровня обеспеченности населения детскими онкологическими койками необходим аудит историй болезней пациентов.

Таким образом, организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Информация об авторе

Максим Ю. Рыков, к.м.н., заместитель директора по перспективному развитию НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: wordex2006@rambler.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-47-52

For citation: Rykov M. Yu. Quality of medical care for children with cancer in Ural Federal District. Malignant Tumours 2019;9(1):47–52 (In Russ.)

QUALITY OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN URAL FEDERAL DISTRICT

M. Yu. Rykov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract:

Objective. Analysis of main indicators of the quality of medical care for children with cancer in Ural Federal District.

Materials and methods. The study analyzed operational reports for 2017 obtained from the public health care executive authorities of the 6 Russian Federation Subjects constituting Ural Federal District: Kurgan Oblast, Tyumen Oblast, Sverdlovsk Oblast, Chelyabinsk Oblast, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, and Yamal-Nenets Autonomous Okrug.

Results. There were 3 paediatric oncology departments. No paediatric oncology departments were available in 3 Subjects (50%), one Subject (20%) had no paediatric oncology hospital beds. There were 192 paediatric oncology hospital beds in total (0.7 per 10,000 children aged 0-17 years). No paediatric oncology hospital beds were available in one Subject (20%) (Yamal-Nenets Autonomous Okrug). The average hospital bed occupancy was 343 days a year. The number of physicians providing medical care for children with cancer was 59, and 35 of them (59.3%, 0.1 per 10,000 children aged 0-17 years) had a paediatric oncologist certificate. No paediatric oncologists or paediatric oncology hospital beds were available in one Subject (20%) (Yamal-Nenets Autonomous Okrug). The 2017 incidence rate in Ural Federal District was 14, the prevalence rate was 147.2 (per 100,000 patients aged 0-17 years). The mortality rate was 2.5 per 100,000 patients aged 0-17 years, the one-year mortality rate was 5%. There were 46 patients diagnosed through active case finding (12.1%). A total of 94 patients (24.8%) were referred to medical centres of Federal subordination. Four primary patients (1%) left the Russian Federation for treatment.

Conclusion. Apparent registration flaws (low incidence) and the lack of reliable follow-up data (mortality assessment is difficult) can be overcome by the introduction of electronic registries. Audit of medical records is necessary for reliable assessment of how the general demand in paediatric oncology hospital beds is met and of the percentage of patients referred for treatment to medical centres of Federal subordination. The long-standing problems of lack of paediatric oncologists and low percentage of patients diagnosed through active case finding should be tackled through reform of the medical education system.

Key words: paediatric oncology, malignancies, incidence, prevalence, mortality, one-year mortality rate.

Information about the author

Maxim Yu. Rykov, MD, PhD, deputy director of the Research Institute of Paediatric Oncology and Haematology of the Administration of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: wordex2006@rambler.ru

Литература / References

1. Рыков М. Ю., Байбарина Е. Н., Чумакова О. В., Поляков В. Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. *Онкопедиатрия*. 2017;4 (3):159-176 DOI:10.15690/onco.v4i3.1747 [Rykov M. Y., Baibarina E. N., Chumakova O. V., Polyakov V. G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Oncopediatrics*. 2017;4 (3):159-176. (In Russ.)]
2. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. / Под ред. Д. М. Ласта. М.: ОИЗ; 2009. – 316 с. [The epidemiological dictionary. 4th ed. Ed. D. M. Last. Moscow: OIZ; 2009. 316 p. (In Russ.)]
3. Рыков М. Ю., Сусулёва Н. А., Чумакова О. В., Байбарина Е. Н., Поляков В. Г. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14 (6):686-691. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1477> [Rykov M. Y., Susulyova N. A., Chumakova O. V., Baybarina Y. N., Polyakov V. G. Cancer Incidence of Child Population of the Russian Federation and its Provision of Medical Care (Doctors, Bedspace, Diagnostic and Therapeutic Technologies): Analysis of Statistical Data for 2013 Current pediatrics. 2015;14 (6):686-691. (In Russ.)]
4. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011-2016 гг. / под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова. – М.: Издательство Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2017. – 210 с. [Epidemiology of malignant tumors in children: the main indicators in 2011-2016 / ed. by M. Yu. Rykov, V. G. Polyakov. – M.: Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I. M. Sechenova, 2017. – 210 p. (in Russ.)]
5. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. *Евразийский онкологический журнал*. 2017;5 (2):349-357 [Aksel E. M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. *Eurasian journal of Oncology*. 2017;5 (2):349-357 (In Russ.)]
6. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66 (1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332.

7. Рыков М. Ю., Байбарина Е. Н., Чумакова О. В., Купеева И. А., Караваева Л. В., Поляков В. Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия. 2017;4 (2):91-104. <https://doi.org/10.15690/onco.v4i2.1703> [Rykov M. Y., Baibarina E. N., Chumakova O. V., Kupeeveva I. A., Karavaeva L. V., Polyakov V. G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. Oncopediatrics. 2017;4 (2):91-104. (In Russ.)]
8. Рыков М. Ю., Турабов И. А., Желудкова О. Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования. Онкопедиатрия. 2018;5 (1):5-12. <https://doi.org/10.15690/onco.v5i1.1861> [Rykov M. Y., Turabov I. A., Zheludkova O. G. Set-up of the Electronic Database of Pediatric Cancer Patients in Pilot Medical Facilities: A Prospective Cohort Study. Oncopediatrics. 2018;5(1):5-12. (In Russ.)]

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-53-58

Цитирование: Орлова К. В., Назарова В. В., Петенко Н. Н., Демидов Л. В. Авелумаб в лечении пациентов с карциномой меркеля: первые результаты программы раннего доступа в России // Злокачественные опухоли 2019;9(1):53–58

АВЕЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРЦИНОМОЙ МЕРКЕЛЯ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ РАННЕГО ДОСТУПА В РОССИИ

К. В. Орлова, В. В. Назарова, Н. Н. Петенко, Л. В. Демидов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Карцинома Меркеля (КМ) — это редкая и агрессивная опухоль кожи с ограниченными возможностями терапии на поздних стадиях, когда летальность, обусловленная заболеванием, достигает 46%. Ранее было показано, что КМ является иммуногенной опухолью, поэтому появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа изменило лечебные принципы больных распространенной КМ. В данной статье мы представляем первые результаты применения в России анти-PD-L1 антитела авелумаб в лечении больных метастатической и/или местно-распространенной КМ в рамках программы раннего доступа.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, авелумаб, анти-PD-L1, полиомавирус, анти-PD1

Введение

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая агрессивная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, в большинстве случаев ассоциированная с полиомавирусом клеток Меркеля. Уровень заболеваемости КМ варьирует в зависимости от географического региона. Так, в странах Европейского Союза на основании данных регистра редких опухолей (RARECARE) заболеваемость КМ составила 0,13 на 100 000 населения в период с 1995 по 2002 год [1]. В США по данным SEER (База данных по наблюдению, распространенности и исходам злокачественных новообразований) заболеваемость КМ в 2013 году составила 0,7 на 100 000 населения, что соответствует 2488 случаям за год [2]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечены в Австралии: 1,6 на 100 000 населения [3]. По разным оценкам смертность от КМ составляет от 33% до 46%, это существенно выше, чем при меланоме кожи, что еще раз подчеркивает агрессивное течение этого заболевания [4]. Несмотря на чувствительность КМ к химиотерапии, долговременные ответы можно наблюдать нечасто. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне химиотерапии по данным ретроспективных исследований варьирует от 3,1 до 4,6 мес., что свидетельствует о необходимости поиска новых более эффективных вариантов терапии [5–7].

Лиганд программированной гибели-1 (PD-L1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток КМ, а также на клетках микроокружения опухоли, предполагая возможность применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 в лечении данной патологии [8, 9], что было подтверждено данными нескольких клинических исследований [10–13]. Частота объективных ответов анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител варьировала от 32%, при использовании во вторую и последующие линии, до 71,4%, при использовании в первую линию терапии, с показателями 6-месячной ВБП 40% [12] и 67% [10], соответственно, и ожидаемой 1-летней ВБП 30%, при использовании во вторую и последующие линии. На основании этих данных впервые в 2017 году было зарегистрировано анти-PD-L1 антитело (авелумаб) для лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной КМ. В данной статье мы

представляем первые результаты применения авелумаба в России в рамках программы раннего доступа для лечения больных распространенной КМ.

Материалы и методы

В программу раннего доступа было включено 9 пациентов: в возрасте от 31 до 67 лет, мужчины/женщины = 5/4, с морфологически подтвержденным диагнозом метастатической или неоперабельной КМ, ранее получившие одну или более линий химиотерапии по поводу распространенной формы болезни [1 линия (n = 2), 2 линии (n = 6), 3 линии (n = 1)], ECOG статусом 0–2, наличием измеряемых очагов по критериям оценки RECIST 1.1, наличием подписанного информированного согласия на лечение препаратом авелумаб, который не зарегистрирован в РФ. Основные критерии исключения: неконтролируемые метастазы в головной мозг, ВИЧ инфекция, гепатит В или С, прием системных кортикостероидов в дозе более 10 мг/сут из расчета по преднизолону.

Режим терапии

Авелумаб в дозе 10 мг/кг вводился внутривенно в течение 60 минут после премедикации (димедрол 50 мг в/в, парацетамол 500–1000 мг внутрь) каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Для инфузии использовался фильтр 0,2 мкм. В случае достижения полного ответа (ПО) пациенты должны были получать терапию в течении 12 месяцев после подтверждения ответа, до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Максимальная длительность лечения могла составлять 24 месяца. Если у пациента с полным ответом регистрировалось прогрессирование заболевания после прекращения терапии авелумабом, допускалось возобновление терапии по усмотрению врача.

Клинические случаи

Результаты

В период с октября 2017 по декабрь 2018 года в программу было включено 9 пациентов. Основные данные по больным приведены в таблице 1. На момент первичного анализа (январь 2019 года) 6 пациентов получили хотя бы одно введение авелумаба (рис.1), 3 больных не получали терапию (из них: 1 отзыв согласия, 1 летальный исход от ТЭЛА до начала терапии, 1 пациент ожидает ввоз препарата, включен в программу в декабре 2018 года). В настоящее время 1 пациент из 6 продолжает терапию авелумабом (рисунок 1). Эффективность терапии (при помощи КТ/ПЭТ-КТ всего тела каждые 2–3 месяца) была оценена у 4 пациентов из 6, и в результате достигнуто следующее: 2 — полных ответа (50%), 1 — стабилизация болезни (25%), 1 — прогрессирование болезни (25%). Таким образом, частота объективных ответов составила 50%, стабилизация болезни — 25% и прогрессирование — 25%. У пациентки № 4 полный ответ был достигнут после неподтвержденного прогрессирования болезни при первичной оценке (несмотря на увеличение одного таргетного очага, терапия была продолжена до последующей оценки, проведенной через 8 недель, при которой был зарегистрирован полный ответ). У пациентки № 6 со стабилизацией заболевания при продолжении терапии через 3 месяца было зарегистрировано прогрессирование болезни. Таким образом, прогрессирование

заболевания наступило у 2 больных, один из которых в последующем получил одновременную химиолучевую терапию (иринотекан + цисплатин и лучевая терапия на область конгломерата паховых лимфоузлов, эффект — уменьшение опухолевого конгломерата при стабилизации заболевания), а другая пациентка получила последовательную химиолучевую терапию (6 курсов химиотерапии по схеме этопозид + карбоплатин с частичным ответом; в настоящее время продолжает лучевую терапию на область подвздошных лимфоузлов).

У 5 пациентов была произведена иммуногистохимическая оценка наличия или отсутствия полиомавируса в клетках Меркеля, а также рецепторов соматостатина 2 типа. На момент публикации оценка уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках находится в работе. Важно отметить, что по данным литературы полиомавирус-негативные опухоли не экспрессируют PD-L1, однако это не всегда коррелировало с отсутствием ответа на терапию анти-PD1 и анти-PD-L1 антителами. Этот же факт мы отмечаем и среди наших клинических наблюдений: один полный ответ зарегистрирован у пациента с МСРyV-отрицательной опухолью, а стабилизация болезни, перешедшая в прогрессирование заболевания при последующей оценке на фоне терапии авелумабом, была зарегистрирована у пациентки с МСРyV-позитивной опухолью.

Безопасность

Оценка безопасности терапии проведена у всех 6 пациентов, получивших хотя бы одно введение авелумаба. В рамках программы раннего доступа не было зарегистрировано ни одно из ранее не описанных нежелательных явлений (НЯ). В процессе терапии наблюдались следующие НЯ, предположительно связанные с авелумабом: инфузионная реакция 1 степени (n = 1), кожная токсичность (эритематозная сыпь) 2 степени (n = 1), сухость кожи волосистой части головы 1 степени (n = 1), утомляемость 1 степени (n = 1), повышение печеночных ферментов 1 степени (n = 1), повышение общего билирубина 2 степени (за счет непрямой фракции), нейропатическая боль в конечностях 1 степени (n = 2). Все нежелательные явления купировались в течение 2–4 недель от момента выявления. Отмены терапии в связи с непереносимостью не было.

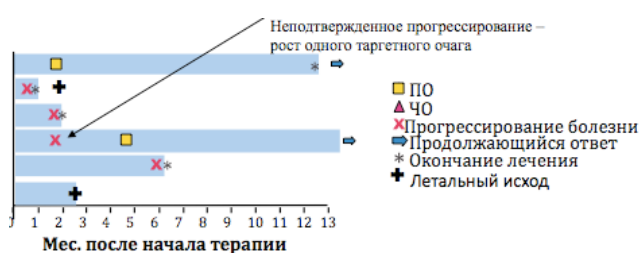
Усиление интенсивности сыпи до 2 степени (см. рис. 3–5): эритематозная сыпь склонная к сливанию и шелушению на коже конечностей, главным образом, в области левой нижней конечности на фоне лимфостаза (после 9-и введений авелумаба).

Заключение

Терапия авелумабом представляет собой высокоэффективный вариант лечения больных неоперабельной и/или метастатической КМ при удовлетворительной переносимости терапии. Эффективность и безопасность этого препарата была продемонстрирована в крупных (для такой редкой орфанный болезни, как КМ) многоцентровых клинических исследованиях (см. табл. 2).

При этом другие варианты иммунотерапии (анти-PD1 антитела), согласно предварительным данным, могут быть не менее эффективны. В таблице 2 представлены сравнительные показатели эффективности анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител в первую и последующие линии терапии распространенной КМ.

Рисунок 1. Продолжительность терапии и ответа у пациентов, включенных в исследование.



Дата
19.07.2018

Пример кожной токсичности 2 степени (см. рис.2). Пациентка № 6, терапия авелумабом 10 мг/кг с марта 2018 по август 2018, эффект лечения — прогрессирование заболевания.

Рисунок 2.
Элемент сыпи на коже.



Дата
02.08.2018

Усиление интенсивности сыпи до 2 степени (см. рис. 3–5): эритематозная сыпь, склонная к сливанию и шелушению на коже конечностей, главным образом, в области левой нижней конечности на фоне лимфостаза (после 9-и введенных авелумаба).

Рисунок 3.
Нижние конечности, вид сзади.



Рисунок 4.
Кисти, тыльная поверхность.



Рисунок 5.
Эритема на коже ладоней.



В настоящей статье представлены первые результаты применения в России анти-PD-L1 антитела авелумаб в лечении пациентов с метастатической и/или местно-распространенной неоперабельной КМ.

Согласно литературе и нашим данным, во вторую и последующие линии терапии авелумаб менее эффективен, чем в первую линию, однако достигнутые ответы на лечение продолжительные, что впервые позволило контролировать это агрессивное заболевание в течение длительного времени.

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными. Большая часть пациентов получают пользу от применения иммунотерапии как в первую, так и в последующие линии лечения с очевидным преимуществом у тех больных, которые ранее не получали системную терапию. Поиск причин первичной и приобретенной резистентности к терапии, а также предиктивных критериев и факторов, предсказывающих успех терапии, требует дополнительных исследований.

Клинические случаи

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу раннего доступа

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст, годы*	63	31	57	56	54	50	59	67	62
Пол	Мужчина	Женщина	Мужчина	Женщина	Мужчина	Женщина	Мужчина	Мужчина	Женщина
Локализация первичного очага	Голова и шея	Голова и шея	Лимфоузлы без ВПО	Верхняя конечность	Нижняя конечность	Нижняя конечность	Лимфоузлы без ВПО	Голова и шея	Нижняя конечность
Дата установления диагноза мКМ	Май 2017	Апрель 2017	Июнь 2017	Сентябрь 2017	Декабрь 2016	Июль 2015	Май 2018	Февраль 2018	Ноябрь 2017
Количество линий предшествующей терапии по поводу КМ	2	2	2	2	2	1	1	3	2
Наличие висцеральных метастазов	Есть	Есть	Нет	Нет	Есть	Нет	Есть	Есть	Нет
ECOG статус	0	1	2	0	Летальный исход от ТЭЛА до начала терапии	0	1	2	1
ki67	80%	70%	НД	60%		95%		Отзыв согласия	Ожидает ввоз препарата
SSTR2	0	0	НД	2+		2+	2+		
МСПуV	0	0	НД	1+		3+	0		
Дата начала терапии авелумабом	Декабрь 2017	Декабрь 2017	Декабрь 2017	Декабрь 2017		Март 2018	Октябрь 2018		
Наилучший ответ и его продолжительность, мес.	ПО, 12+ мес.	НО	ПБ	ПО, 9+ мес.		СБ	НО		
Время до развития ответа	3 мес.	НД	2,5 мес.	5 мес.		2 мес.	НД		
Продолжительность терапии	12 мес.	1 мес.	2,5 мес.	14+ мес.		4 мес.	2 мес.		
Статус в настоящий момент	В январе 2019 закончена терапия авелумабом, наблюдение	В феврале 2018, летальный исход, клинически прогрессирование	В апреле 2018, летальный исход от прогрессирования заболевания	В процессе терапии (2-й год)		В августе 2018 закончена терапия авелумабом, переход на ХТ	В январе 2019 летальный исход от ТЭЛА		

ВПО — выявленный первичный очаг; ПО — полный ответ; НО — не оценено; НД — нет данных; ПБ — прогрессирование болезни; СБ — стабилизация болезни; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; SSTR2 — рецепторы соматостатина 2 типа; ki67 — индекс пролиферативной активности; МСПуV — полиомавирус клеток Меркеля; * — на момент установления диагноза.

Таблица 2. Данные непрямого сравнения анти-PD1 и анти-PD-L1 моноклональных антител в лечении метастатической и/или местно-распространенной неоперабельной КМ

Препарат	Авелумаб [14]	Авелумаб [13]	Пембролизумаб [15]	Ниволумаб [16]	Ниволумаб [16]
Фаза исследования	II	II	II	I/II	I/II
Линия терапии	1	≥ 2	1	1	≥ 2
Количество пациентов	39 включено, у 29 произведена оценка эффективности	88	50	14	8
Период наблюдения	≥ 3 мес.	29,2 мес.	14,9 мес.	26 нед.	
ЧОО, n (%)	18 (62,1%) (42,3–79,3)	29 (33%) (23,3–43,8)	28 (56%)	10 (71%) (42–92)	63% (25–92)
ПО, n (%)	4 (13,8%)	10 (11,4%)	12 (24%)	3 (21%)	0
ЧО, n (%)	14 (48,3%)	19 (21,6%)	16 (32%)	7 (50%)	5 (63%)
СБ, n (%)	3 (10,3%)	9 (10,2%)		3 (21%)	1 (13%)
ПБ, n (%)	7 (24,1%)	32 (36,4%)		1 (7%)	2 (25%)
НО, n (%)	1 (3,4%)	18 (20,5%)			

Клинические случаи

Препарат	Авелумаб [14]	Авелумаб [13]	Пембролизумаб [15]	Ниволумаб [16]	Ниволумаб [16]
Медиана продолжительности ответа (95% ДИ), мес.	НД (4,0–НД)	НД (2,8–31,8 мес.; 95%ДИ 18,0–НД)	НД (5,9–34,5+)	НД (0,0–5,6)	
Медиана ВБП, мес.	9,1 (1,9–НД)	2,7 (1,4–6,9) 24 мес. ВБП 26%	16,8 (4,6–НД)	НД 3 мес. ВБП 82%	
Медиана ОВ, мес.		12,6 мес.	НД, 24 мес. ОВ — 68,7%	НД 3 мес. ОВ 92%	

НД — не достигнута. Авелумаб — разработан Merck KGaA, США; ниволумаб — разработан Bristol-Myers Squibb, США; пембролизумаб — разработан Merck, США.

Информация об авторах

Кристина В. Орлова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: krisman03@gmail.com

Валерия В. Назарова, врач-онколог отделения биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: jezerovel@gmail.com

Наталья Н. Петенко, к.м.н., врач-онколог отделения биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: n.petenko@gmail.com

Лев В. Демидов, д.м.н., профессор, заведующий отделения биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: demidov.lev@gmail.com

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-53-58

For citation: Orlova K. V., Nazarova V. V., Petenko N. N., Demidov L. V. Avelumab in the treatment of patients with merkel cell carcinoma: initial results of early access program in Russia. Malignant Tumours 2019;9(1):53–58 (In Russ.)

AVELUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MERKEL CELL CARCINOMA: INITIAL RESULTS OF EARLY ACCESS PROGRAM IN RUSSIA

K. V. Orlova, V. V. Nazarova, N. N. Petenko, L. V. Demidov

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

Abstract: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and aggressive skin cancer with limited treatment options in later stages, when the mortality rate due to the disease is as high as 46%. It has been demonstrated earlier that MCC is an immunogenic tumor, therefore the emergence of immune checkpoint inhibitors has changed the treatment principles for patients with advanced MCC. In this article, we present the initial results of the use of avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in the treatment of patients with metastatic and/or locally advanced MCC as part of the early access program in Russia.

Key words: Merkel cell carcinoma, avelumab, anti-PD-L1, polyomavirus, anti-PD1

Information about the authors

Kristina V. Orlova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Biotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: krisman03@gmail.com

Valeria V. Nazarova, Oncologist, Department of Biotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: jezerovel@gmail.com

Nataliya N. Petenko, MD, PhD, Department of Biotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: n.petenko@gmail.com

Lev V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: demidov.lev@gmail.com

Литература / Reference

1. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013 Jul;49 (11):2565e78.
2. Paulson, K. G., Park, S. Y., Vandeven, N. A., Lachance, K., Thomas, H., Chapuis, A. G., ... Nghiem, P. (2018). Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78 (3), 457–463.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.028
3. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993e2010. *JAMA Dermatol* 2014 Aug;150 (8): 864e72.
4. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, Becker JC. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53–69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.022.
5. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13 (14): 1263–1279.
6. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017;13 (19):1699–1710.
7. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5 (9):2294–2301.
8. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, et al. PD–L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res*. 2013;1 (1):54–63.
9. Schadendorf D, Nghiem P, Bhatia S, et al. Immune evasion mechanisms and immune checkpoint inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2017;6 (10):e1 338 237.
10. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374 (26): 2542–2552.
11. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017;77 (13 suppl): Abstract CT074.
12. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17 (10):1374–1385.
13. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:7.
14. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4 (9):e180 077. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077.
15. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 6; JCO1 801 896. doi: 10.1200/JCO.18.01 896. [Epub ahead of print]
16. Topalian SL, et al. CT074: non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). Presented at: Annual Meeting of American Association for Cancer Research; April 1–5, 2017; Washington, DC.