

Том 9 №3 • 2019

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неоадъювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом
- 12 Клинико-морфологические и молекулярно-биологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы
- 20 Токсичность и эффективность комбинации гемцитабина и паВ-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в российской популяции больных раком поджелудочной железы: результаты многоцентрового ретроспективного исследования
- 31 Исходы лечения фебрильной нейтропении, осложнившейся развитием критического состояния
- 38 Применение нового нутрицевтика для улучшения переносимости адъювантной химиотерапии
- 48 Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт
- 57 Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования Ib фазы (Volga Study)

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 65 Доклиническое токсикологическое изучение алофаниба — аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 71 Практические аспекты современной противоопухолевой терапии местнораспространенного и метастатического билиарного рака



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

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
Общероссийская общественная
организация «Российское
общество клинической
онкологии»

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 № ФС77-77419 от 10.12.2019

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 60×84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2019

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



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

Злокачественные опухоли

Том 9 №3 • 2019

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л. В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П. А. Герцена —
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Москва, Россия

Л. Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «Ростовский научно-
исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону, Россия

О. А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск,
Россия

Н. В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический
онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н. В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва,
Россия

Л. Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический
научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е. Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

В. В. Карасева, д. м. н., Российское общество
клинической онкологии, Москва, Россия

В. М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д. А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами
Президента РФ», Москва, Россия

Р. В. Орлова, проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-Петербург,
Россия

А. В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования», Москва, Россия

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

А. Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской
гематологии, онкологии и иммунологии им.
Д. Рогачева», Москва, Россия

С. А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им.
Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д. Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский
государственный медицинский университет», Уфа,
Россия

Т. Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Г. Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический
онкологический диспансер», Омск, Россия

Д. Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И. В. Тимофеев, д-р, Бюро по изучению рака почки,
Москва, Россия

А. А. Тракин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

А. С. Тюлядина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский
клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский
клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ,
Москва, Россия

А. А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

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

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

И. А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М. Г. Ефанов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Р. Е. Израйлов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический
научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т. В. Кекева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр», Москва, Россия

Н. В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области
«Областная клиническая онкологическая больница»,
Ярославль, Россия

И. В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава
России, Москва, Россия

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

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

О. А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им.
Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С. Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации
здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Москва, Россия

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

Ф. В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В. М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

А. Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский
государственный университет, Санкт-Петербург,
Россия

И. С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

И. В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

К. В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический
научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, 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
Russian Society of Clinical Oncology

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 FS77-77419
from 10.12.2019

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 60 × 84/8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2019

Please refer to the journal when
quoting



Malignant Tumours

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow
Oncology Research Institute, Moscow, Russia

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

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

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

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

L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow
Clinical Scientific Center of the Department of Health of
the City of Moscow, Moscow, Russia

E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Russian Society of Clinical
Oncology, Moscow, 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

A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Moscow, Russia

I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, Russian Medical Academy of
Postgraduate Education, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center
of Radiology and Surgical Technologies named after
Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

A.G. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology University,
Moscow, Russia

S.A. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

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

T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov Research
Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center,
Omsk, Russia

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

I.V. Tsimafeyeu, MD, Kidney Cancer Research Bureau,
Moscow, Russia

A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

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

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

I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical
Scientific Center of the Department of Health of the City
of Moscow, Moscow, Russia

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

Vol. 9 #3 • 2019

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow
Clinical Scientific Center of the Department of Health of
the City of Moscow, Moscow, Russia

A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

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

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

I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital
No 62, Moscow, Russia

M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical
Scientific Center of the Department of Health of the City
of Moscow, Moscow, Russia

R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow
Clinical Scientific Center of the Department of Health of
the City of Moscow, Moscow, Russia

T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical
Genetics, Moscow, Russia

N. V Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer
Hospital, Yaroslavl, Russia

I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, 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, REAVIZ Medical University,
Samara, Russia

O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center, Moscow, Russia

S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care
and Medical Management of the Department of Health of
Moscow, Moscow, Russia

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

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

V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

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

A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State
University, St. Petersburg, Russia

I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

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

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

M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, 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

Собственные исследования

- 5 ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕЗИДУАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ
М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, Е.О. Игнатова, С.Ф. Меньшикова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин
- 12 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Ю.А. Дергунова, В.В. Родионов, В.В. Кометова
- 20 ТОКСИЧНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЕМЦИТАБИНА И НАВ-ПАКЛИТАКСЕЛА (ПАКЛИТАКСЕЛ + АЛЬБУМИН) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
И.А. Покатаев, М.А. Лядова, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, В.А. Чубенко, Ф.В. Моисеенко, Л.А. Загорская, М.Л. Степанова, А.В. Андросова, Д.А. Носов, Н.В. Карпова, О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, А.В. Белоногов, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, В.Е. Шикина, Н.В. Иванова, А.И. Хасанова, А.Д. Круглов, И.Ю. Страдаева, А.С. Переплетова, В.М. Филиппова, Н.Л. Бузова, О.В. Хаваева, Х.С. Мусаева, А.Ю. Горяинова, О.В. Романчук, И.Ш. Теспижек, С.А. Тюляндин
- 31 ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ
Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков
- 38 ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО НУТРИЦЕВТИКА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
Д.Р. Кайдарова, М.В. Копп, А.С. Мочалова, В.С. Покровский, Ж.М. Акимжанова, Р.З. Абдрахманов, Е.В. Билан, А.В. Бяхов, С.Н. Гуров, И.А. Королёва, С.С. Повага, М.В. Райгородский, Э.М. Сайдашева, Е.В. Шилова, Б.З. Джафарова, И.В. Турова, Ю.А. Петровская, Ф.И. Петровский
- 48 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ПЭТ-КТ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ
В.В. Саевец, А.В. Таратонов, А.В. Привалов, А.В. Важенин, Е.А. Ульрих
- 57 СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ И ИММУНОТЕРАПИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ IV ФАЗЫ (VOLGA STUDY)
Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, С.В. Гамаюнов, С.З. Сафина, Ю.М. Крейнина, И.В. Тимофеев

Фундаментальные и трансляционные исследования

- 65 ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЛОФАНИБА — АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 2 ТИПА
Н.В. Лапина, К.И. Стосман, М.В. Мелихова, О.А. Вакуненко, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, М.А. Рожко

Обзоры и аналитика

- 71 ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО РАКА
В.В. Бредер, С.Ю. Крутелева, М.А. Казанцева, К.К. Лактионов

CONTENTS

Own Research

- 5** THE PREDICTIVE VALUE OF BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESIDUAL TUMORS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN EARLY TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER
M.A. Frolova, M.B. Stenina, E.V. Glazkova, E.O. Ignatova, S.F. Menshikova, A.V. Petrovsky, O.V. Krokhina, Y.V. Vishnevskaya, S.A. Tjulandin
- 12** CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR PREDICTORS OF METASTATIC REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN BREAST CANCER PATIENTS
Yu.A. Dergunova, V.V. Rodionov, V.V. Kometova
- 20** TOXICITY AND EFFICACY OF GEMCITABINE PLUS NAB-PACLITAXEL (PACLITAXEL + ALBUMIN) IN A RUSSIAN PATIENT POPULATION: RESULTS OF A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY
I.A. Pokataev, M.A. Lyadova, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, V.A. Chubenko, F.V. Moiseenko, L.A. Zagorskaya, M.L. Stepanova, A.V. Androsova, D.A. Nosov, N.V. Karpova, O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, I.L. Popova, A.V. Belonogov, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, V.E. Shikina, N.V. Ivanova, A.I. Khasanova, A.D. Kruglov, I.Yu. Stradaeva, A.S. Perepletova, V.M. Filippova, N.L. Buzova, O.V. Khavaeva, Kh.S. Musaeva, A.Yu. Goryainova, O.V. Romanchuk, I.Sh. Tsepizhek, S.A. Tyulyandin
- 31** TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA PROGRESSING TO A CRITICAL CONDITION
G.S. Yunaev, I.A. Kurmukov
- 38** A NEW NUTRACEUTICAL TO IMPROVE TOLERANCE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY
D.R. Kaydarova, M.V. Kopp, A.S. Mochalova, V.S. Pokrovsky, Zh.M. Akimzhanova, R.Z. Abdrakhmanov, E.V. Bilan, A.V. Byakhov, S.N. Gurov, I.A. Koroleva, S.S. Povaga, M.V. Raygorodsky, E.M. Saydasheva, E.V. Shilova, B.Z. Dzhafarova, I.V. Turova, Yu.A. Petrovskaya, F.I. Petrovsky
- 48** CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER USING PET/CT-GUIDED HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION. A CLINICAL EXPERIENCE
V.V. Saevets, A.V. Taratonov, A.V. Privalov, A.V. Vazhenin, E.A. Ulrikh
- 57** PHASE 1B MULTICENTER STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR EXTRACRANIAL RENAL CELL CARCINOMA METASTASES IN COMBINATION WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS OR CHECKPOINT INHIBITORS (VOLGA STUDY)
N.V. Dengina, T. Mitin, S.V. Gamayunov, S. Z Safina, Yu.M. Kreinina, I.V. Tsimafeyeu

Basic and Translational Research

- 65** PRECLINICAL TOXICOLOGY OF ALOFANIB, AN ALLOSTERIC INHIBITOR OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 2
N.V. Lapina, K.I. Stosman, M.V. Melikhova, O.A. Vakunenkova, E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro, M.A. Rozhko

Reviews & Analysis

- 71** PRACTICAL ASPECTS OF MODERN ANTINEOPLASTIC THERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC BILIARY TRACT CANCER
V.V. Breder, S.Yu. Kruteleva, M.A. Kazantseva, K.K. Laktionov

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-5-11

Цитирование: Фролова М.А., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Игнатова Е.О., Меньшикова С.Ф. и др. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неоадъювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):5–11

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕЗИДУАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, Е.О. Игнатова, С.Ф. Меньшикова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Неоадъювантная (НА) лекарственная терапия широко применяется в лечении больных тройным негативным и Her2-позитивным раком молочной железы (РМЖ) ранних стадий. Это позволяет оценить эффективность лечения *in vivo*, у части больных уменьшить объем локального лечения, а также оценить прогноз и при наличии резидуальной опухоли назначить адъювантную лекарственную терапию. В исследовании изучалась прогностическая значимость оценки ответа опухоли на лечение по системе RCB (Residual Cancer Burden), а также оценены уровень Ki-67 и содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) в резидуальной опухоли у больных первично операбельным РМЖ с тройным негативным фенотипом (ТН РМЖ), получавших НА платиносодержащую химиотерапию (ХТ). Показано, что комплексная оценка показателей RCB, Ki-67 и ИОЛ позволяет получить более точную прогностическую информацию, чем простая констатация наличия или отсутствия резидуальной опухоли, и выделить группы больных для эскалации и де-эскалации адъювантной системной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, резидуальная опухоль, RCB, Ki-67, ИОЛ

Неоадъювантная (НА) системная терапия первоначально стала применяться при местнораспространенном первично не операбельном РМЖ и позволяла в случае успеха системной терапии перевести опухоль в операбельное состояние и выполнить хирургическое вмешательство.

Некоторое время назад стали предприниматься попытки предоперационного назначения системной терапии и при первично операбельном РМЖ. Предполагалось, что это будет способствовать ранней элиминации микрометастазов и дальнейшему улучшению результатов лечения. В исследовании NSABP B-18 с участием 1523 больных первично операбельным РМЖ проведено сравнение отдаленных результатов лечения при проведении 4 курсов химиотерапии по схеме АС (доксорубин + циклофосфамид) до или после хирургического вмешательства [1]. Не было выявлено различий в частоте локорегионарных рецидивов, безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). Органосохраняющую операцию удалось выполнить в большем проценте случаев в группе больных, получавших НА терапию, в сравнении с группой больных, которые получали адъювантную терапию, разница составила 12%. Крайне важным научным выводом этого исследования был тот факт, что достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) ассоциировалось с увеличением БРВ (ОР 0,47, $p=0,0001$) и ОВ (ОР 0,32, $p=0,0001$).

Таким образом, возможность оценки эффективности НА системной терапии *in vivo* (по степени патоморфоза) является серьезным преимуществом в сравнении с адъювантной терапией, которая проводится «вслепую», т. е. в отсутствие клинически определяемой опухоли, что не позволяет высказаться о том, принесла ли адъювантная терапия ожидаемую пользу конкретной пациентке. Оценка персонального прогноза в зависимости от наличия или отсутствия пПР позволяет сегодня индивидуализировать адъювантную лекарственную терапию. Целесообразность назначения адъювантной ХТ больным с резидуальной опухолью изучалась в исследовании CREATE-X, в котором было показано, что у больных Her2-негативным РМЖ с резидуальной опухолью после НАХТ с включением антрациклинов и таксанов проведение 6–8 курсов адъювантной ХТ капецитабином позволило существенно увеличить БРВ (ОР 0,70, $p=0,01$) и ОВ (ОР 0,59, $p=0,01$) [2]. Наиболее значимый выигрыш в БРВ был отмечен у больных ТН РМЖ (ОР 0,58 по сравнению с 0,81 при люминальном подтипе).

В связи с отсутствием мишеней для известных таргетных препаратов единственным стандартным подходом к лечению ТН РМЖ пока остается химиотерапия. Отличительными особенностями ТН РМЖ являются с одной стороны высокая химиочувствительность, с другой — быстрое развитие химиорезистентности, а также крайне аг-

Собственные исследования

рессивное течение с ранним развитием рецидивов болезни. Чаще ТН РМЖ страдают женщины молодого возраста, этот подтип составляет наибольшую часть BRCA1-ассоциированных опухолей. С учетом высокой агрессивности ТН РМЖ адъювантная химиотерапия показана всем больным, начиная с T1bN0M0 (т. е. при опухолях размерами ≥ 5 мм).

Будучи высоко химиочувствительным, ТН РМЖ характеризуется высокой частотой пПР при проведении НА химиотерапии. В исследовании Liedtke с соавт. было показано, что при достижении пПР больные ТН РМЖ имеют высокие показатели выживаемости, сопоставимые с аналогичными показателями при других подтипах. Однако при наличии резидуальной опухоли выживаемость больных ТН РМЖ значительно ниже, чем при других подтипах с наличием резидуальной опухоли [3].

При этом не у всех больных с резидуальной опухолью в дальнейшем возникает прогрессирование болезни, что делает актуальным поиск дополнительных характеристик опухоли, отвечающих за прогноз. Одной из дополнительных возможностей разделения опухоли на прогностические группы после НАХТ является оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB (Residual Cancer Burden), которая включает в себя комплексную характеристику ложа первичной опухоли, клеточности, количества метастатических лимфатических узлов, размера наибольшего метастаза в лимфатическом узле. Эти данные вносятся в специальную формулу, с помощью которой вычисляются индекс RCB (как непрерывная переменная) и класс RCB [<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>]. При оценке ответа опухоли на лечение по системе RCB выделяют 4 класса: 0, I, II, IV, где 0 соответствует пПР.

Целью нашей работы был анализ влияния наличия и характеристик резидуальной опухоли на прогноз больных ранним ТН РМЖ, получавших НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и платины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 120 больных ТН РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые получали НА (предоперационную) дозоинтенсивную ХТ по схеме: доксорубин 25 мг/м² в 1-й день + паклитаксел 100 мг/м² в 1-й день + цисплатин 30 мг/м² в 1-й день внутривенно капельно ежедневно, 8 циклов с поддержкой Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг подкожно 1 раз в день, со 2-го по 4-й дни каждого цикла).

Подобное описание процедур исследования приведено в статье Игнатовой Е.О. с соавт. [4], поэтому мы не будем на них останавливаться. В табл. 1 приведена клинко-анамнестическая характеристика больных.

Медиана возраста составила 47 лет, больше половины больных (55%) имели опухоли 3-й степени злокачественности (табл. 1). Медиана Ki-67 составила 85%. У 42 больных выявлены герминальные мутации в генах BRCA1/2, у 2

больных — в гене CHEK2. У 97 больных определен уровень ИОЛ в первичной опухоли, у 17,5% больных данный показатель был расценен как высокий ($>40\%$), медиана уровня ИОЛ составила 10% (диапазон 5–70%).

После окончания НАХТ больным выполнялись хирургические вмешательства различного объема.

Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по системе RCB. При наличии резидуальной опухоли проводилось определение ИОЛ согласно рекомендациям международной рабочей группы по определению ИОЛ в резидуальной опухоли [5], а также индекса пролиферации Ki-67 (при RCB II–III класса).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота достижения пПР (RCB0) составила 57%. У 51 больной не была достигнута пПР. Гистологические препараты с резидуальной опухолью были доступны у 50 больных. В этих препаратах проведена оценка резидуальной опухоли по системе RCB, а также определены уровни ИОЛ и Ki67. Частота RCB I составила 16%, RCB II — 23,6%, RCB III — 2,5%.

В данной статье мы сфокусируемся на оценке некоторых биологических характеристик резидуальной опухоли и их прогностическом значении.

Таблица 1. Клинко-анамнестическая характеристика больных

Признак	n=120* (%)
Возраст, медиана (диапазон), годы	47 (23-72)
Критерий Т	
• T1	30 (25%)
• T2	90 (75%)
Критерий N	
• N0	77 (64,2%)
• N1	43 (35,8%)
Степень злокачественности	
• 2	54 (45%)
• 3	66 (55%)
Ki-67, медиана (диапазон), %	85 (12-100)
ИОЛ, %	
• <40	80 (82,5%)
• >40	17 (17,5%)
Герминальные мутации	
• Нет	75 (62,5%)
• BRCA1/2	42 (35%)
• CHEK2	2 (1,7%)
• Не оценивалась	1 (0,8%)

* Операция выполнена 119 больным

Динамика индекса пролиферации Ki-67

Индекс пролиферации Ki-67 был определен в резидуальной опухоли 25 больных. Медиана составила 20% (диапазон 5–75). При попарном сравнении значений Ki-67 до и после лечения имело место значимое снижение индекса пролиферации на фоне проведения НАХТ ($p < 0,001$) (рис. 1). У больных с RCBII–III низкий уровень Ki67 (< 20) имелся в 43,5% случаев.

Динамики уровня ИОЛ

Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли определен у 47 больных, медиана составила 50% (диапазон 5–90%). У 42 больных известен уровень ИОЛ до и после лечения (рис. 2). При попарном сравнении уровня ИОЛ до и после НАХТ выявлено статистически значимое повышение ИОЛ ($p < 0,001$). У 47,4% (18 из 38) больных с низкими ИОЛ до лечения ($< 40\%$), в резидуальной опухоли определялся высокий уровень ИОЛ ($\geq 50\%$). У 52,6% (20 из 38) больных с низким уровнем ИОЛ до лечения он и остался низким. У 4 больных с высоким уровнем ИОЛ до лечения он так и остался высоким.

Оценка выживаемости

При медиане времени наблюдения 39,7 мес. (диапазон 15,0–94,8 мес.) прогрессирование зафиксировано у 9 (7,5%) больных. Медиана времени до прогрессирования составила 15,9 мес. (диапазон 4,6–35,3 мес.). У 7 из 9 (77,8%) больных прогрессирование наступило в сроки до 24 мес. после окончания первичного лечения. Во всей группе больных 3-летняя БРВ составила 91,1%, ОВ — 97,8%.

При анализе значения клинико-морфологических характеристик было выявлено, что такие факторы, как возраст, размер первичной опухоли, степень злокачественности, наличие герминальной мутации в генах BRCA1/2, уровень Ki-67 в первичной опухоли, уровень ИОЛ в первичной опухоли не являются предикторами рецидива. Из характеристик первичной опухоли только поражение регионарных лимфатических узлов показало тенденцию к статистической значимости в отношении риска развития рецидива ($p = 0,07$). В то же время наличие резидуальной опухоли, стадирование по RCB, характеристики резидуальной опухоли показали значимое влияние на частоту рецидивов.

В группе больных с ППР частота рецидивов была статистически значимо ниже, чем при наличии резидуальной опухоли (2,9% против 13,7%, $p = 0,037$); при оценке по системе RCB — 4,6% против 16,1% при RCB0+I и RCBII+III соответственно ($p = 0,05$). Анализ изученных биологических характеристик резидуальной опухоли показал, что при уровне Ki-67 $< 20\%$ частота рецидивов была в 3 раза меньше по сравнению с уровнем $\geq 20\%$ (8,3% против 30,8%). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов при низком и высоком уровне ИОЛ в резиду-

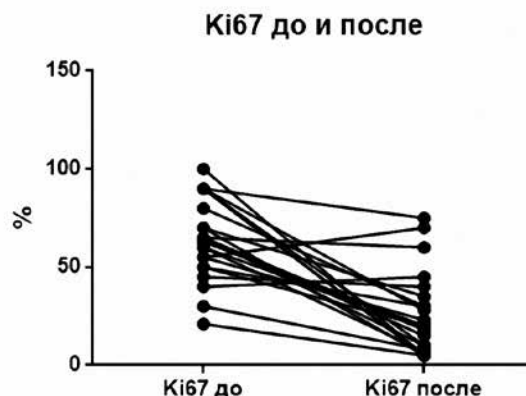


Рисунок 1. Попарное сравнение уровня Ki-67 в первичной (до лечения) и резидуальной (после НАХТ) опухоли.

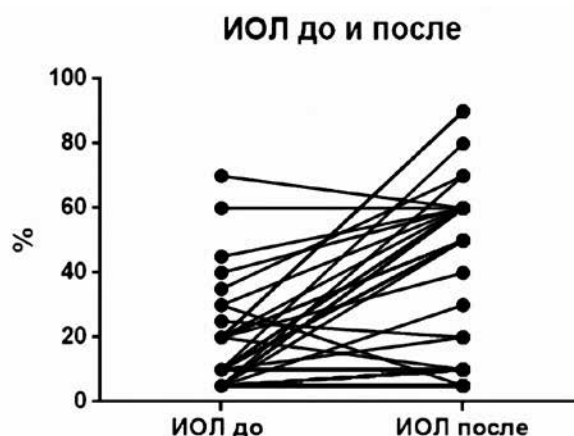


Рисунок 2. Попарное сравнение уровня ИОЛ в первичной (до лечения) и резидуальной (после НАХТ) опухоли.

альной опухоли. Мы проанализировали также динамику ИОЛ до и после НАХТ. Оказалось, что повышение уровня ИОЛ с низкого ($< 40\%$) в первичной опухоли до высокого ($\geq 50\%$) в резидуальной является фактором благоприятного прогноза: ни у одной из 18 больных с подобной динамикой ИОЛ не было зафиксировано прогрессирования болезни. У больных со стабильным уровнем ИОЛ (т. е. был низким и остался низким или был высоким и остался высоким) частота рецидивов составила 26,1% ($p = 0,02$).

Мы объединили информацию по классам RCB, уровням Ki-67 и ИОЛ, динамике ИОЛ в резидуальной опухоли. Оказалось, что частота рецидива была наиболее высокой при следующих сочетаниях этих признаков: RCBII–III и уровне Ki-67 $\geq 20\%$, уровне ИОЛ $< 50\%$ и отсутствии изменения уровня ИОЛ. При многофакторном анализе только интеграция данных по классам RCB и изменению уровня ИОЛ имели прогностическую значимость в отношении риска рецидива (ОШ 11,25, 95% ДИ 2,35–53,7, $p = 0,002$).

Трехлетняя БРВ выживаемость больных с ППР составила 96,5%, у больных с резидуальной опухолью — 83,5% (ОР 0.18, 95% ДИ 0,05–0,74; $p = 0,017$) (рис. 3).

Собственные исследования

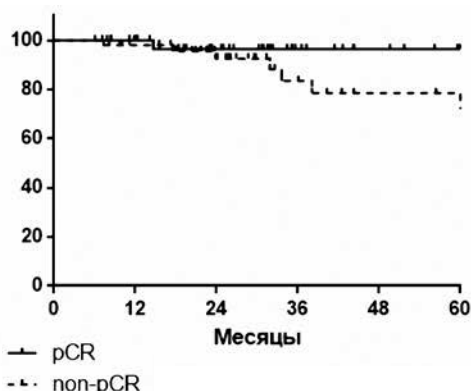


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных с пПР и резидуальной опухолью.

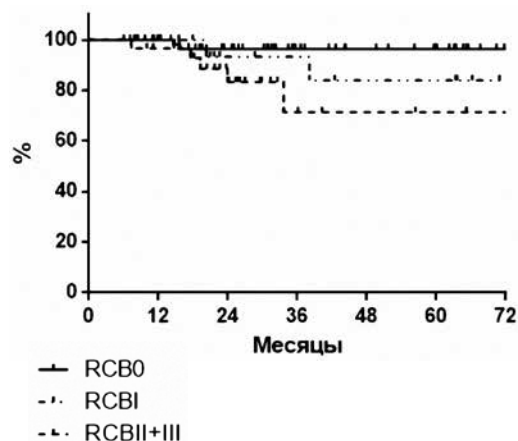


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость больных с RCB0, I и RCBII+III.

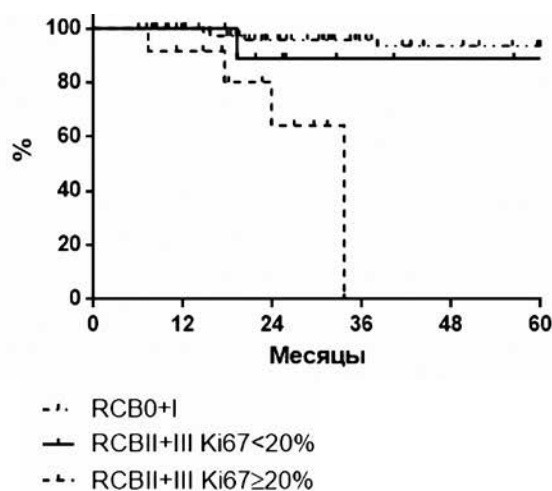


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от класса RCB и уровня Ki-67 в резидуальной опухоли.

Стадирование по системе RCB в сочетании с динамикой Ki-67 и ИОЛ позволило получить еще более важную информацию в отношении выживаемости. Трехлетняя БРВ для больных с RCB0 составила 96,5% с RCB I — 93,3% и 71,5% при RCBII+III ($p=0,0087$) (рис. 4).

Двухлетняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III и Ki-67<20% составила 95,8% и 88,9% против 64,2% у больных с RCBII+III и Ki-67≥20% ($p=0,0001$) (рис. 5).

Трехлетняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III с повышением ИОЛ после НАХТ составила 95,8% и 100% против 66,5% у больных с RCBII+III и отсутствием динамики уровня ИОЛ ($p=0,0013$) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В нашем исследовании исходные клинко-морфологические характеристики, такие как размер первичной опухоли, степень злокачественности, исходный уровень Ki-67 и ИОЛ, наличие BRCA1/2 мутации, не показали значимого влияния на частоту рецидива и выживаемость.

Наиболее интересные данные были получены при изучении факторов, связанных с наличием и характеристиками резидуальной опухоли. При наличии резидуальной опухоли частота рецидивов была статистически значимо выше, чем при достижении пПР, а 3-летняя БРВ составила 96,5 и 83,5% при пПР и резидуальной опухоли соответственно ($p=0,017$).

Далее мы проанализировали выживаемость больных в зависимости от класса RCB. 3-летняя БРВ составила 96,5%, 93,3% и 71,5% при RCB0, RCB I и RCBII+III соответственно ($p=0,0087$). Наши данные согласуются с результатами исследования MDACC LAB 98–240 [6], в котором именно для ТН РМЖ было показано, что выживаемость больных с RCB0 и RCB I не отличалась, но была значительно выше, чем при RCBII+III. Таким образом, мы подтвердили важность оцен-

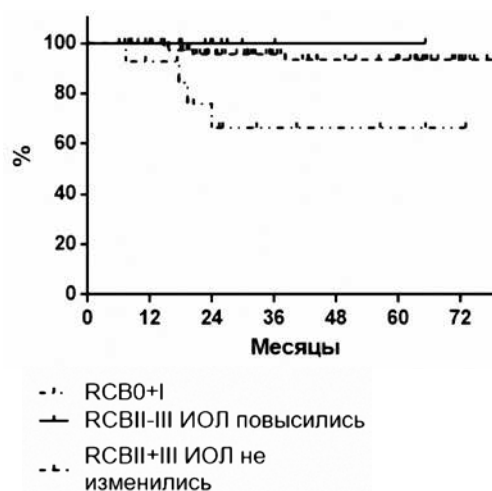


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от класса RCB и динамики ИОЛ.

ки резидуальной опухоли по системе RCB, что позволяет получить более точную прогностическую информацию.

Поскольку не у всех больных даже с выраженной резидуальной опухолью в дальнейшем развивается прогрессирование болезни, большой интерес представляет изучение характеристик резидуальной опухоли, которые могут дать дополнительную прогностическую информацию, помимо класса RCB. Мы изучили роль индекса пролиферации Ki-67 и уровня ИОЛ в резидуальной опухоли. Оказалось, что низкий уровень Ki-67 (<20%), а также повышение ИОЛ в результате НАХТ (с <40% в первичной опухоли до $\geq 50\%$ в резидуальной опухоли) статистически значимо коррелируют с более высокими показателями БРВ. Далее мы объединили данные по уровню Ki-67, динамике ИОЛ и классам RCB. Это позволило еще более четко выделить резидуальные опухоли благоприятного и неблагоприятного прогноза. Так, 2-летняя БРВ больных с RCB0+I и RCBII+III в сочетании с Ki-67<20% составила 95,8% и 88,9% против 64,2% у больных с RCBII+III и Ki-67 $\geq 20\%$ ($p=0,0001$). Наши результаты согласуются с данными А. Sheri [7], которые убедительно показали, что сочетание информации по классам RCB и уровню Ki-67 имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности.

При повышении уровня ИОЛ в процессе НАХТ выживаемость была статистически значимо выше, чем при отсутствии динамики со стороны ИОЛ (низкие $\rightarrow$ низкие, высокие $\rightarrow$ высокие). В нашем исследовании повышение ИОЛ отмечено у 18 больных, среди которых ни у одной не отмечено прогрессирование процесса, причем у 4 из них был высокий уровень Ki-67 в резидуальной опухоли, а у 5 — жизнеспособные клетки в лимфатических узлах. Можно предположить, что динамика ИОЛ имеет даже большее прогностическое значение, чем уровень Ki-67. При объединении данных по уровню и динамике ИОЛ с классами RCB были получены следующие результаты: высокий уровень ИОЛ и особенно повышение уровня ИОЛ в резидуальной опухоли (в сравнении с первичной) имели статистически значимое положительное влияние на выживаемость: 3-летняя БРВ больных с RCB0+I и RCBII+III в сочетании с повышением ИОЛ составила 95,8% и 100% против 66,5% у больных с RCBII+III, у которых уровень ИОЛ не изменился ($p=0,0013$). Таким образом, именно больные с RCBII–III в сочетании с высоким уровнем Ki-67 или отсутствием динамики ИОЛ являются кандидатами для проведения адъювантной ХТ капецитабином, в то время как при RCB0–I и RCBII–III в сочетании с низким уровнем Ki-67 или повышением ИОЛ можно думать об отказе от дополнительного адъювантного лечения. То есть такие простые показатели, как RCB, Ki-67 и ИОЛ, определение которых не требует дополнительных дорогостоящих методов и затрат времени, позволяет более точно оценить риск рецидива и, возможно, индивидуализировать адъювантную ХТ у больных с резидуальной опухолью.

В доступной литературе мы нашли лишь несколько исследований, в которых изучалась роль ИОЛ в резидуальной

опухоли при ТН РМЖ после антрациклин/таксансодержащей химиотерапии. Полученные данные в целом свидетельствуют о положительном прогностическом влиянии на выживаемость высокого уровня ИОЛ в резидуальной опухоли. Так, в исследовании Dieci с соавт. больные с высоким уровнем ИОЛ (>60%) имели значимо более высокие показатели 5-летней безметастатической выживаемости по сравнению с больными, у которых содержание ИОЛ в опухоли было низким: 81,5 и 46% соответственно [8]. Кроме того, авторы провели анализ динамики ИОЛ в 19 случаях и отметили, что в 4 случаях уровень ИОЛ был высоким до и после лечения, а в остальных случаях он изменился с низкого на высокий. Небольшое количество наблюдений не позволило авторам оценить влияние динамики ИОЛ на выживаемость. В нашей работе рост ИОЛ отмечен в 47% случаев. В недавно опубликованной работе тех же авторов, изучалась дополнительная к классам RCB прогностическая роль ИОЛ в резидуальной опухоли. Авторы показали, что уровень ИОЛ статистически значимо коррелирует с выживаемостью. Наибольшее положительное прогностическое значение высокого уровня ИОЛ отмечалось при RCBII в отличие от RCBIII: 3-летняя БРВ при RCBII и уровне ИОЛ $\leq 20\%$ составила 57% в сравнении с 83% при уровне ИОЛ >20% [9].

В работе Miyashita с соавт., 2015 [9] изучалось влияние ИОЛ и их субпопуляций в резидуальной опухоли на выживаемость больных ТН РМЖ. Как и в нашем исследовании, уровень ИОЛ в целом не оказывал значимого влияния на выживаемость. В то же время высокий уровень CD8+ ИОЛ и высокое отношение CD8/FOXP3 коррелировали с более высокими показателями БРВ. Кроме того, авторы показали, что повышение содержания CD8+ ИОЛ также имело положительное прогностическое значение: 5-летняя БРВ составила 74% при значительном повышении уровня CD8+ ИОЛ и всего 20% — при незначительном повышении этого показателя.

Еще один аспект, о котором необходимо упомянуть, касается вопросов стадирования. Среди «недостатков» НА подхода в первую очередь упоминается невозможность точного клинического стадирования, что может привести к неадекватному (недостаточному или, наоборот, избыточному) лечению. Наше исследование показало, что информация, которую мы получаем в результате проведения НАХТ несет гораздо большую прогностическую значимость, чем точное определение стадии опухолевого процесса. Например, даже опухоли с изначальной клинической стадией T1N0 могут иметь в результате проведения НАХТ резидуальную опухоль класса RCBII с высоким уровнем Ki-67 и/или отсутствием динамики ИОЛ, что будет говорить о менее благоприятном прогнозе в сравнении с опухолью большей распространенности, даже с поражением лимфатических узлов, но с пПР. При выполнении на первом этапе хирургического лечения мы, разумеется, будем иметь точную патоморфологическую стадию, но потеряем крайне важную прогностическую информацию, которая может помочь нам при планировании адъювантной лекарственной терапии.

Собственные исследования

Таким образом, в нашем исследовании убедительно показано значение неоадъювантного подхода в лечении больных ранним раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Оценка резидуальной опухоли по

системе RCB, а также определение дополнительных биологических характеристик резидуальной опухоли, таких как уровень Ki-67 и ИОЛ позволяет более точно оценить прогноз и индивидуализировать адъювантную терапию.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мона А. Фролова, к. м. н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина Б. Стенина, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Елена В. Глазкова, аспирант отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Екатерина О. Игнатова, к. м. н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

София Ф. Меньшикова, ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга В. Крохина, к. м. н., маммолог, хирург-онколог, старший научный сотрудник отделения реконструктивной и пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Яна В. Вишневская, к. м. н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-5-11

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B., Glazkova E.V., Ignatova E.O., Menshikova S.F. et al. The predictive value of biological characteristics of residual tumors after neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer. *Malignant Tumours*. 2019;9 (3):5–11(In Russ)

THE PREDICTIVE VALUE OF BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESIDUAL TUMORS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN EARLY TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

M. A. Frolova, M. B. Stenina, E. V. Glazkova, E. O. Ignatova, S. F. Menshikova, A. V. Petrovsky, O. V. Krokhina, Y. V. Vishnevskaya, S. A. Tjulandin

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

Abstract: Neoadjuvant chemotherapy is a widely used approach in patients with early triple-negative and Her2-positive breast cancer (BC). This allows in vivo evaluation of treatment efficacy and reduction of the local treatment extent in some patients, as well as prognosis assessment and the prescription of adjuvant chemotherapy in patients with residual tumors. The study evaluated the predictive value of estimating tumor response to treatment using the RCB (Residual Cancer Burden) staging system and assessed Ki-67 levels and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) concentrations in residual tumors in patients with primary operable BC with triple-negative phenotype (TN BC) receiving neoadjuvant platinum-based chemotherapy. The study revealed that complex assessment of the RCB, Ki-67, and TILs parameters provides more accurate predictive information compared to simply asserting the presence or absence of a residual tumor, and allows assignment of patients to escalation or de-escalation of adjuvant systemic therapy.

Key words: breast cancer, triple-negative phenotype, residual tumor, RCB, Ki-67, TILs.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mona A. Frolova, MD, PhD, Researcher at Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Marina B. Stenina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Glazkova, Postgraduate Student at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ekaterina O. Ignatova, MD, PhD, Researcher at Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sofia F. Menshikova, Resident Physician at Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexandr V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Regional Cancer Care Development N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olga V. Krokhina, MD, PhD, Breast Oncologist, Senior Researcher at Department of Reconstructive and Plastic Oncologic Surgery N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Yana V. Vishnevskaya, MD, PhD, Leading Researcher at Pathology Department of the Human Tumor Pathology Division N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Prof, Deputy Director for Research, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin oncol.* 1997; 15:2483 – 2493.
2. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376:2147 – 59.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275 – 81.
4. Игнатова Е. О., Фролова М. А., Петровский А. В., с соавт. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли.* 2016; 4 (20): 49 – 57.
5. Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52 (Pt 2):16 – 25
6. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25 (28):4414 – 22.
7. Sheri A, Smith IE, Johnston SR. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015; 26: 75 – 80.
8. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 611 – 618.
9. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res.* 2015 Sep 4;17:124.

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19

Цитирование: Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Кометова В.В. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):12-19

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.А. Дергунова¹, В.В. Родионов², В.В. Кометова²

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Введение. В данной статье изложены результаты собственного исследования, целью которого стал поиск предикторов метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на основании биологических характеристик первичной опухоли.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 пациенток с морфологически верифицированным уницентричным инвазивным раком молочной железы (РМЖ) T1-4N0-3M0, пролеченных в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска с 2012 по 2015 год. Анализ основан на клинико-морфологических и молекулярно-биологических параметрах опухоли.

Результаты. По данным однофакторного статистического анализа было выявлено, что размер первичного опухолевого узла ($p=0,027$), гистологический вариант ($p<0,001$), степень злокачественности ($p=0,027$), суммарный балл злокачественности (СБЗ, $p<0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$) и HER2-статус ($p=0,0002$) являются предикторами метастатического поражения лимфатических узлов. Возраст ($p=0,118$), статус эстрогеновых рецепторов (ЭР, $p=0,092$), статус прогестероновых рецепторов (ПР, $p=0,081$), индекс Ki-67 ($p=0,132$), молекулярно-биологические подтипы ($p=0,213$) не имели статистически значимой связи с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

Вывод. Размер первичного опухолевого узла, гистологический вариант, степень злокачественности, СБЗ, лимфоваскулярная инвазия и HER2-статус первичной опухоли являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов и могут быть использованы клиницистами при планировании аксиллярной хирургии у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфаденэктомия, лимфатический узел, метастазы в лимфатических узлах, предикторы.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что, в первую очередь, обусловлено высокой заболеваемостью. Заболеваемость РМЖ (стандартизованный показатель) в РФ в 2017 г. достигла 51,92 случаев на 100 000 женского населения. Неуклонно растет число вновь зарегистрированных случаев, среднегодовой темп прироста составляет 2,02%, а прирост заболеваемости за последние 10 лет — 22,68% [1]. Вместе с тем следует отметить, что до 70% случаев РМЖ выявляются на начальных стадиях заболевания. Таким

образом, для достаточно большой категории пациенток, имеющих потенциально низкий риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, на первый план выходит вопрос обоснованности аксиллярной лимфодиссекции.

Осложнения подмышечной лимфаденэктомии (отек верхней конечности, парестезии, хронический болевой синдром, ограничение движений) встречаются у 5–50% пациенток [2,3]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) позволила значительно снизить количество нежелательных явлений, вызванных лимфодиссекцией, но не исключила их полностью, частота их после БСЛУ

Собственные исследования

достигает 15% [4,5]. Одновременно с этим приходится констатировать, что результаты целого ряда многоцентровых исследований демонстрируют, что отказ от подмышечной лимфодиссекции не влияет ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость пациенток РМЖ [6–9].

Поэтому в последние годы среди специалистов по лечению РМЖ начинают активно дискутироваться вопросы полного отказа от хирургического вмешательства на регионарных лимфоузлах при отсутствии клинических данных, свидетельствующих об их поражении. Таким образом, становится очевидной необходимость поиска новых предикторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в первую очередь, на основании биологических характеристик первичной опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 200 пациенток с морфологически верифицированным уницентричным инвазивным раком молочной железы T1-4N0-3M0. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в ГУЗ областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска в период с 2012 по 2015 гг. Критериями исключения стали неoadъювантная терапия и наличие злокачественных новообразований других локализаций до постановки диагноза РМЖ. Основную группу исследования составили 100 пациенток с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы (группа T1-4N (+)), в контрольную группу вошли 100 пациенток без метастазов (группа T1-4N (0)). Средний период наблюдения составил 45 месяцев (от 30 месяцев до 60 месяцев).

В анализ включены следующие клиничко-морфологические параметры: возраст, размер первичного опухолевого узла, гистологический вариант (классификация ВОЗ, 2012 г.), степень злокачественности (согласно критериям Ноттингемской классификации), лимфоваскулярная инвазия и суммарный балл злокачественности (СБЗ) (таблица 1). СБЗ — это интегральный морфологический индекс, разработанный ульяновскими патоморфологами в 2009 году [10–17]. Он представляет собой сумму баллов, складывающихся из следующих показателей: степень дифференцировки опухоли (наличие в опухолевой ткани структур с отчетливым просветом) (1–3 балла); полиморфизм опухолевых клеток (1–3 балла); митотическая активность (1–3 балла); инфильтративный компонент (1–5 баллов); лимфоидная инфильтрация стромы (0–3 баллов); опухолевые эмболы в сосудах (0–3 баллов). В соответствии с полученными баллами опухоли делятся на 4 категории: с очень низким злокачественным потенциалом (4–6 баллов), с низким злокачественным потенциалом (7–10 баллов), с умеренным злокачественным потенциалом (11–15 баллов) и с высоким злокачественным потенциалом (16–20 баллов).

Большинство включенных в исследование пациенток (79,5%) имели позитивный гормональный статус первич-

ной опухоли. Гиперэкспрессия HER2 была выявлена у 27 из 200 пациенток (13,5%). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) первичной опухоли у 127 пациенток (63,5%) оказался ниже порогового уровня.

На основании анализа экспрессии стероидных гормонов, HER2 и индекса Ki-67 все опухоли классифицированы на 5 биологических подтипов. Наиболее часто диагностируемыми подтипами в исследуемой группе стали Люминальный А и Люминальный В HER2-негативный: 107 случаев (53,5%) и 37 случаев (18,5%) соответственно. Люминальный В HER2-позитивный подтип выявлен у 15 пациенток (7,5%). Трижды негативный РМЖ диагностирован у 29 пациенток (14,5%). HER2-позитивный нелюминальный вариант РМЖ выявлен в наиболее малочисленной группе пациенток, только у 12 из 200, что составило 6%.

Таблица 1. Клиничко-морфологическая характеристика пациенток с РМЖ (n=200)

Характеристика	Абсолютное число случаев	Относительное число случаев, %
Возрастной интервал		
30–40	4	2
41–50	20	10
51–60	70	35
61–70	60	30
71–80	39	19,5
81–90	7	3,5
Размер опухолевого узла, см		
≤ 1	23	11,5
1,1–2	60	30
2,1–5	104	52
≥ 5,1	13	6,5
Гистологический вариант		
Инвазивный неспецифический рак	77	38,5
Инвазивный дольковый рак	46	23
Смешанный вариант, протоково-дольковый	53	26,5
Редкие гистологические формы	24	12
Степень злокачественности		
G1	14	7
G2	117	58
G3	69	34
Суммарный балл злокачественности (СБЗ)		
Очень низкий злокачественный потенциал	5	2,5
Низкий потенциал	55	27,5
Умеренный потенциал	113	56,6
Высокий потенциал	27	13,5
Лимфоваскулярная инвазия		
Есть	129	65,5
Нет	71	35,5

Собственные исследования

Таблица 2. Молекулярно-биологическая характеристика пациенток с РМЖ (n=200)

Характеристика	Абсолютное число случаев	Относительное число случаев, %
Гормональный статус		
Рецептор-позитивный	159	79,5
Рецептор-негативный	41	20,5
HER-2-статус		
HER2-позитивный	27	13,5
HER2-негативный	173	86,5
Уровень Ki-67		
Высокая пролиферативная активность ($\geq 20\%$)	73	36,5
Низкая пролиферативная активность ($< 20\%$)	127	63,5
Молекулярно-биологический подтип		
Люминальный А	107	53,5
Люминальный В HER2-негативный	37	18,5
Люминальный В HER2-позитивный	15	7,5
HER2-позитивный нелюминальный	12	6
Трижды негативный	29	14,5

Молекулярно-биологическая характеристика пациенток представлена в таблице 2.

Определение экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР), HER2-статуса и уровня пролиферативной активности (Ki-67) проводилось иммуногистохимическим методом. Исследование проводилось на фиксированных формалином парафинизированных срезах толщиной 4 мкм с использованием антител (Dako, Дания) к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU); рецепторам прогестерона (клон PgR 636, изотип IgG1 kappa, RTU); к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1:2000); к Ki-67 (клон MIB-1, изотип IgG1 kappa). Процедура окрашивания производилась в автоматическом иммуногистостейнере (Thermoscientific, Великобритания) по стандартным протоколам, постановка реакции сопровождалась позитивным и негативным контролем.

Оценка экспрессии ЭР и ПР в опухолевой ткани молочной железы осуществлялась полуколичественным методом по D.C. Allred в баллах. Опухоли со значением от 0 до 2 баллов расценивались как гормонально-негативные, от 3 до 8 баллов — как гормонально-позитивные.

Подсчет Ki-67 осуществлялся визуальным и автоматическим (с помощью программы ImmunoRatio) методами в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Индекс пролиферативной активности определялся как процент окрашенных клеточных ядер в опухолевой паренхиме. Пороговым в нашем исследовании принято значение Ki-67 равное 20%.

HER2/neu статус оценивался согласно рекомендациям ASCO/CAP Guideline for HER2 Testing in Breast Cancer. При

позитивной иммуногистохимической реакции в баллах 2+ производилось количественное определение амплификации гена HER2 с помощью использования двух хромогенных реакций in situ-гибридизации.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., USA). Выбор основных характеристик и статистических критериев осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении однофакторного анализа было выявлено, что размер первичного опухолевого узла ($p=0,027$), гистологический вариант ($p < 0,001$), степень злокачественности ($p=0,027$), СБЗ ($p < 0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p < 0,001$) и HER2-статус ($p=0,0002$) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (таблицы 3 и 4).

При сравнении двух групп отмечается преобладание опухолей большего диаметра в группе пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах. Так, в группе с метастазами в подмышечных лимфоузлах (N+) опухоли размером менее 1 см были выявлены в 8 (34,78%) случаях, в то время, как в группе без метастазов (N0) — только у 15 пациенток (65,22%). Вместе с тем, для опухолевых узлов более 5 см выявлена обратная тенденция: 8 (61,54%) и 5 (38,46%) случаев в двух сравниваемых группах соответственно.

Специфические морфологические варианты первичной опухоли (среди них тубулярный, медулярный, муцинозный, апокриновый, крибриформный) в преобладающем большинстве случаев не сопровождалась метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Так, 95,83% случаев особых гистологических форм было верифицировано в группе N0 и только 4,17% подобных случаев в группе N+.

Первичная опухоль молочной железы в группе пациенток с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах значимо чаще имела высокую степень злокачественности (G3) по сравнению с группой пациенток без метастазов в лимфатических узлах (59,42% и 40,58% соответственно). Низкая степень злокачественности (G1), напротив, выявлена только в 21,43% случаев в группе N+ и в 78,57% случаев в группе N0 ($p=0,027$). Вероятность наличия метастазов в лимфатических узлах, согласно нашим данным, минимальна при G1 (21%), но возрастает почти в 2,2 раза при G2, и в 2,8 раза при G3.

Преобладающее число случаев с наличием опухолевых эмболов в лимфатических сосудах стромы первичной опухоли было диагностировано в группе пациенток с на-

личием метастазов в лимфатических узлах — 89 (68,9%), по сравнению с 40 (31,1%) случаями в группе N0 ($p < 0,001$).

Нами обнаружена статистически значимая связь между выявлением метастазов в подмышечных лимфатических узлах и СБЗ ($p < 0,001$). Метастазы в регионарных лимфатических узлах не были выявлены ни у одной пациентки при крайне низком злокачественном потенциале первичной опухоли (СБЗ от 4 до 9 баллов), и при этом в 92,59% случаев имелось метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов при высоком злокачественном потенциале первичной опухоли (СБЗ от 18 до 20 баллов).

Согласно нашим данным, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, уровень пролиферативной активности первичной опухоли и молекулярно-биологические подтипы не влияют на риск метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов. Вместе с тем, опухоли с гиперэкспрессией HER2 характеризовались большей склонностью к регионарному метастазированию — 55,56%

пациенток из этой группы имели метастазы в лимфатических узлах ($p = 0,0002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выделение предикторов метастатического поражения подмышечного лимфатического коллектора при РМЖ является темой научного поиска в течение достаточно продолжительного периода времени.

Еще в 1969 Fisher B. в своем исследовании выявил зависимость метастатического поражения регионарных лимфатических узлов от размера первичной опухоли [18]. Целый ряд последующих работ указывает на возрастание вероятности обнаружения метастазов в лимфатических узлах при размере первичной опухоли более 2 см [19, 20], другие исследователи выявили подобную закономерность уже при увеличении размера опухолевого узла более 1 см

Таблица 3. Частота случаев метастатического поражения лимфатических узлов в зависимости от клинико-морфологических параметров

Параметры	Группа N «+»	Группа N «-»	Общее число пациентов	p-value
Возрастной интервал				
30–40	0	4 (100%)	4	0,118
41–50	12 (60%)	8 (40%)	20	
51–60	40 (57,14%)	30 (42,86%)	70	
61–70	30 (50%)	30 (50%)	60	
71–80	16 (41,03%)	23 (58,97%)	39	
81–90	2 (28,57%)	5 (71,43%)	7	
Размер узла, см				
≤1	8 (34,78%)	15 (65,22%)	23	0,027
1,1–2	27 (45%)	33 (55%)	60	
2,1–5	57 (54,81%)	47 (45,19%)	104	
≥5	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13	
Гистологический вариант				
Неспецифический	42 (54,55%)	35 (45,45%)	77	<0,001
Дольковый	27 (58,70%)	19 (41,30%)	46	
Смешанный	30 (56,60%)	23 (43,40%)	56	
Особые формы	1 (4,17%)	23 (95,83%)	24	
Степень злокачественности				
G1	3 (21,43%)	11 (78,57%)	14	0,027
G2	56 (47,86%)	61 (52,14%)	117	
G3	41 (59,42%)	28 (48,58%)	69	
Лимфоваскулярная инвазия				
Есть	89 (68,9%)	40 (31,1%)	129	<0,001
Нет	11 (15,5%)	60 (84,5%)	71	
СБЗ/потенциал злокачественности				
4–9 баллов/очень низкий потенциал	0	5 (100%)	5	<0,001
10–13/низкий потенциал	7 (12,73%)	48 (87,27%)	55	
14–17/умеренный потенциал	68 (60,18%)	45 (39,82%)	113	
18–20/высокий потенциал	25 (92,59)	2 (7,41%)	27	

Собственные исследования

[21,22]. Результаты нашего исследования также подтвердили взаимосвязь размера первичного опухолевого узла и риска регионарного метастазирования.

В литературе нередко упоминается, что пациентки молодого возраста (≤ 40 лет) более подвержены риску метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов [23]. Мы данной зависимости в своей работе не обнаружили. Многие другие авторы также не отмечают подобной закономерности [24,25].

Влияние гистологического типа первичной опухоли на лимфогенную диссеминацию широко обсуждается, однако, в отношении неспецифического (ранее протокового) и долькового вариантов к однозначным выводам прийти пока не удалось. А вот специфические гистологические формы РМЖ, обладающие более благоприятным прогнозом, характеризуются также достоверно низкой склонностью к метастатическому поражению лимфатических узлов [26].

В отношении степени злокачественности в литературе имеется большое количество исследований, свидетельствующих о том, что высокая степень злокачественности (G3) является независимым фактором риска метастатического поражения лимфатических узлов [27]. Данный факт полностью подтверждают результаты нашей работы.

Целым рядом исследований было установлено, что лимфоваскулярная инвазия является самостоятельным предиктором лимфогенного метастазирования РМЖ [28, 29]. В мета-анализе, проведенном Zhang S. и соавторами в 2017 году, включившем 28 исследований (общее число пациенток с диагнозом РМЖ составило 2920), продемон-

стрировано, что плотность перитуморальных лимфатических сосудов и лимфоваскулярная инвазия статистически значимо коррелируют с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах [30]. Общая частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии составила 23,85% в группе пациенток без метастатического поражения лимфатических узлов по сравнению с 45,85% в группе с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. В группе больных N+, вошедших в наш анализ, также в большинстве случаев (68,9%) была выявлена лимфоваскулярная инвазия в первичной опухоли.

По результатам нашего исследования оказалось, что опухоли с гиперэкспрессией HER2 характеризовались большей склонностью к метастатическому поражению регионарных лимфатических ($p=0,0002$). По данным литературы, в группе HER2-позитивного рака вероятность регионарного метастазирования по сравнению с другими подтипами также возрастает, к тому же, зачастую отмечается склонность к множественному вовлечению лимфатических узлов в метастатический процесс. В работе Ugras S. и соавт., опубликованной в 2014 г., HER2-позитивный статус первичной опухоли (как люминальной, так и не-люминальной) так же выступил в качестве независимого предиктора массивного поражения подмышечных лимфатических узлов [31]. Вместе с тем в работе S.J. Crabb и соавт., (2008 г.) оказалось, что HER2-позитивный РМЖ не увеличивает вероятность регионарного метастазирования [32].

Экспрессия ЭР, ПР и Ki-67 в первичной опухоли, а также молекулярно-биологические подтипы в нашем исследовании не продемонстрировали статистически значимой

Таблица 4. Частота случаев метастатического поражения лимфатических узлов в зависимости от молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли

	Группа «N+»	Группа «N-»	Общее число пациенток	p-value
Гормональный статус				
ER+	83 (52,20%)	76 (47,80%)	159	0,092
ER-	17 (41,46%)	24 (58,54%)	41	
PR+	36 (50%)	36 (50%)	72	0,081
PR-	64 (50%)	64 (50%)	128	
HER2- статус				
Позитивный	15 (55,56%)	12 (44,44%)	27	0,0002
Негативный	85 (49,13%)	88 (50,87%)	173	
Уровень Ki-67				
>20%	39 (53,42%)	34 (46,58%)	73	0,132
<20%	61 (48,03%)	66 (51,97%)	127	
Молекулярно-биологический подтип				
Люминальный А	54 (50,47%)	53 (49,53%)	107	0,213
Люминальный В HER2-негативный	22 (59,46%)	15 (40,54%)	37	
Люминальный В HER2-позитивный	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15	
HER2-позитивный нелюминальный	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12	
Трижды негативный	9 (31,03%)	20 (68,97%)	29	

взаимосвязи с риском регионарного метастазирования. Хотя в литературе имеется достаточно большое количество работ, свидетельствующих о том, что трижды негативный подтип РМЖ, несмотря на плохой прогноз, характеризуется достоверно низкой склонностью к поражению подмышечных лимфатических узлов. В одной из работ люминальный В HER2- негативный, люминальный В HER2-позитивный и HER2-позитивный нелюминальный подтипы имели схожие между собой показатели при оценке риска лимфогенного метастазирования [33]. Результаты исследования Jones T. (2013 г.) схожи с нашими, в нем также не выявлено статистически значимой взаимосвязи молекулярного подтипа РМЖ со статусом регионарных лимфатических узлов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования размер первичного опухолевого узла ($p=0,027$), гистологический вариант ($p<0,001$), степень злокачественности ($p=0,027$), СБЗ ($p<0,001$), лимфоваскулярная инвазия ($p<0,001$) и HER2-статус ($p=0,0002$) являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов, и могут быть использованы в создании номограммы, позволяющей максимально индивидуализировать объем аксиллярной хирургии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия А. Дергунова, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия, e-mail: dergunova.yu@mail.ru

Валерий В. Родионов, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Влада В. Кометова, к.м.н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vladakometova@gmail.com

DOI: [10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19)

For citation: Dergunova Yu.A., Rodionov V.V., Kometova V.V. Clinical, morphological and molecular predictors of metastatic regional lymph node involvement in breast cancer patients. *Malignant Tumours*. 2019;9 (3):12-19 (In Russ)

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR PREDICTORS OF METASTATIC REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN BREAST CANCER PATIENTS

Yu.A. Dergunova¹, V.V. Rodionov², V.V. Kometova²

1. Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract:

Background. The article presents the results of our study aimed to identify predictors of metastatic regional lymph node involvement based on the biological characteristics of the primary tumor.

Materials and methods. The study involved 200 female patients with histologically verified unicentric invasive breast cancer (BC) T1-4N0-3M0 who were treated in the state healthcare institution Regional Clinical Cancer Center of Ulyanovsk between 2012 and 2015. Clinical, morphological and molecular parameters of the tumor were analyzed.

Results. A unifactorial statistical analysis has shown that the size of the primary tumor node ($p = 0.027$), histological variant ($p < 0.001$), malignancy grade ($p = 0.027$), total malignancy score (TMS, $p < 0.001$), lymphovascular invasion status ($p < 0.001$), and HER2-status ($p = 0.0002$) are predictors of metastatic lymph node involvement. No significant relationship was found between age ($p = 0.118$), estrogen receptor status (ER, $p = 0.092$), progesterone receptor

Собственные исследования

status (PR, $p = 0.081$), Ki-67 index ($p = 0.132$), molecular subtype of the tumor ($p = 0.213$) and presence of axillary lymph node metastases.

Conclusion. The primary tumor size, histological variant, malignancy grade, TMS, lymphovascular invasion, and HER2-status are independent risk factors of metastatic involvement of regional lymph nodes and may be used by clinicians for axillary surgery planning in BC patients.

Keywords: breast cancer, lymphadenectomy, lymph node, lymph node metastases, predictors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yulia A. Dergunova, MD, pathologist, Department of Pathomorphology, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia, e-mail: dergunova.yu@mail.ru

Valery V. Rodionov, MD, PhD, Head of the Breast Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

Vlada V. Kometova, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Morbid Anatomy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: vladakometova@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Petrek J.A., Senie R.T., Peters M., Rosen P.P. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92 (6):1368–77.
3. Silberman A.W., McVay C., Cohen J.S., Altura J.F., Brackert S., Sarna G.P. et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: Implications for patients with breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (1): 1–6.
4. Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13 (4): 491–500.
5. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.M., et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (9): 599–609.
6. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *N. Engl. Med* 2002; 347 (8): 567–575.
7. Orr R.K. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6109: 116–27.
8. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2011; 305 (6): 569–575.
9. Shah-Khan M., Boughey J.C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 2012; 19: 267–276.
10. Занкин В.В., Родионов В.В., Хайруллин Р.М., Кометова В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы). Материалы VI Российской научно-практической конференции «Модниковские чтения». Ульяновск, 2009; 48–50.
11. Кометова В.В., Родионов В.В., Занкин В.В., Данышина А.В., Дергунова Ю.А. О корреляции пролиферативного индекса Ki-67 с некоторыми клинико-морфологическими показателями первичной опухоли и регионарных метастазов у пациенток с инвазивным раком молочной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014, № 4:18–20.

12. Родионов В.В., Занкин В.В., Аюпова С.Р., Алиева Р.М. Клинико-морфологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012, № 3:85–88.
13. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р., Кометова В.В., Савинов Ю.Г. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2015; 61 (3): 435–438.
14. Kometova V., Rodionov V., Dergunova Y., Rodionova M. The expression and significance of Ki-67 in the primary tumour and lymph nodes metastases in breast cancer patients. *Virchow Arch.* 2016; 469 (suppl1): 50.
15. Kometova V., Rodionov V., Idrisova S., Dergunova Y., Rodionova M. Pathological predictors of axillary lymph node metastases in women with breast cancer. *Virchow Arch.* 2017; 471 (suppl1): 57.
16. Kometova V., Rodionov V., Rodionova M., Dergunova Y., Panchenko S. New prognostic integrated pathological index in breast cancer patients. *Virchow Arch.* 2017; 471 (suppl1): 57.
17. Rodionov V., Kometova V., Panchenko S. A new nomogram to predict axillary metastasis in breast cancer patients without axillary surgery. *Cancer research.* 2015; 75 (9): P2-01–30.
18. Fisher B., Slack N.H., Bross I.D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24 (5): 1071–80.
19. Chua B., Ung O., Taylor R., Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg* 2001; 71 (12): 723–8.
20. Chen M., Palleschi S., Khojenezhad A., Gecelter G., Marini C.P., Simms H.H. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2002; 137 (5): 606–9.
21. Harden S.P., Neal A.J., Al Nasiri N., Ashley S., Querci della Rovere G. Predicting axillary lymph node metastases in patients with T1 infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Breast* 2001; 10 (2): 155–9.
22. Brenin D.R., Manasseh D.M., El-Tamer M., Troxel A., Schnabel F., Dittkoff B.A., et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (5): 432–7.
23. Anan K., Mitsuyama S., Tamae K., Nishihara K., Iwashita T., Abe Y., et al. Axillary lymph node metastases in patients with small carcinomas of the breast: Is accurate prediction possible? *Eur J Surg* 2000; 166 (8): 610–5.
24. Amrut V., Ashturkar, Gayatri S., Pathak., Sanjay D., Deshmukh, Harshal T., Pandave. Factors Predicting the Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: Is Axillary Node Clearance Indicated in Every Breast Cancer Patient? *Indian J Surg.* 2011; 73 (5): 331–335.
25. Qiu S.Q., Zeng H.C., Zhang F., Chen C., Huang W.H., Pleijhuis R.G., et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Sci Rep* 2016; 6: 21196.
26. Papadatos G., Rangan A. M., Psarianos T., Ung O., Taylor R., Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88 (6): 860–4.
27. Wiechmann L., Sampson M., Stempel M., Jacks L.M., Patil S.M., King T., et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (10): 2705–10.
28. Klevesath M. B., Pantel K., Agbaje O., Provenzano E., Wishart G.C., Gough P., et al. Patterns of metastatic spread in early breast cancer. *Breast* 2013; 22 (4): 449–54.
29. Viale G., Zurrida S., Maiorano E., Mazzarol G., Pruneri G., Paganelli G., et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103 (3): 492–500.
30. Zhang S., Zhang D., Yi S., Gong M., Lu C., Cai Y., et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (2): 2863–73.
31. Ugras S., Stempel M., Patil S., Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (12): 3780–86.
32. Crabb S. J., Cheang M. C., Leung S., Immonen T., Nielsen T.O., Huntsman D.D., et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (3): 249–56.
33. Dihge L., Bendahl P. O., Ryden L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg* 2017; 104 (11): 1494–505.
34. Jones T., Neboori H., Wu H. et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2866–72.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30

Цитирование: Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Чубенко В.А. и др. Токсичность и эффективность комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в Российской популяции больных раком поджелудочной железы: результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3)20-30

ТОКСИЧНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЕМЦИТАБИНА И ПАВ-ПАКЛИТАКСЕЛА (ПАКЛИТАКСЕЛ + АЛЬБУМИН) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Покатаев¹, М.А. Лядова², М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, В.А. Чубенко³, Ф.В. Моисеенко³, Л.А. Загорская³, М.Л. Степанова³, А.В. Андросова⁴, Д.А. Носов⁵, Н.В. Карпова⁵, О.И. Кит⁶, Л.Ю. Владимирович⁶, И.Л. Попова⁶, А.В. Белоногов⁷, Д.М. Пономаренко⁸, Д.Ю. Юкальчук⁸, В.Е. Шикина⁹, Н.В. Иванова¹⁰, А.И. Хасанова¹¹, А.Д. Круглов¹², И.Ю. Страдаева¹³, А.С. Переплетова¹⁴, В.М. Филиппова¹⁴, Н.Л. Бузова¹⁵, О.В. Хаваева¹⁵, Х.С. Мусаева¹⁶, А.Ю. Горяинова¹⁷, О.В. Романчук¹⁸, И.Ш. Теспижек¹⁹, С.А. Тюляндин¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
2. ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия
3. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия
4. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
5. ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия
6. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
7. Клиника МЕДСИ, Москва, Россия
8. ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия
9. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия
10. ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень, Россия
11. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия
12. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия
13. ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», Балашиха, Россия
14. ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Астрахань, Россия
15. АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия
16. ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская Республика, Грозный, Россия
17. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия
18. ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
19. ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», Республика Бурятия, Улан-Удэ, Россия

Резюме:

Введение. Результаты рандомизированного исследования МРАСТ продемонстрировали, что добавление к гемцитабину пав-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни. Задачей данного ретроспективного исследования является получение актуальных данных об эффективности и токсичности данной комбинации в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с морфологически доказанным местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, имеющие общее состояние по шкале ECOG 0–2, которым проводилась терапия гемцитабином и пав-паклитакселом. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также токсичность лечения и модификации доз препаратов.

Результаты. В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 гг. в 17 центрах из 11 регионов России. Гемцитабин и пав-паклитаксел назначались исходно в полных дозах в 74 % случаев. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии составила 4 (1–16 курсов). В процессе химиотерапии доза пав-паклитаксела редуцировалась в 32 % случаев, гемцитабина — в 23 % случаев. Регрессионный анализ не выявил прогностических факторов, ассоциированных с повышенной токсичностью гемцитабина и пав-

паклитаксела. Однако назначение ранее двух или более линий химиотерапии влияло на решение врачей в пользу исходной редукции дозы гемцитабина и/или пав-паклитаксела (ОШ=6,1, 95 % ДИ 1,5–24,2, $p=0,010$). Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективный ответ зарегистрирован в 34 (25,4%) случаях. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца, медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца.

Выводы. Комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела обладает сравнительно высокой эффективностью. Приемлемый профиль токсичности позволяет применять ее у отобранных пациентов даже при статусе ECOG 2 и наличии серьезной сопутствующей патологии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, гемцитабин, пав-паклитаксел, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела является одним из стандартов лечения метастатического рака поджелудочной железы. Результаты крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования МРАСТ продемонстрировали, что добавление к гемцитабину пав-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни и снижению относительного риска смерти на 23 % [1].

В данном исследовании значительная когорта пациентов была представлена пациентами Восточной Европы, преимущественно России [2]. Проведенный под-анализ результатов исследования с выделением только пациентов Восточной Европы показал, что польза от добавления к гемцитабину пав-паклитаксела у них существенно меньше [2]. Возможными причинами этого могут быть более высокая токсичность комбинированной химиотерапии, приводящая к редукции доз препаратов, а также менее благоприятное исходное состояние пациентов, которое не позволило добиться реализации эффекта несколько более токсичного лечения.

Поэтому задачей данного ретроспективного исследования явилось получение актуальных данных об эффективности и токсичности этой комбинации в реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включались следующие пациенты, имеющие:

- морфологически доказанный рак поджелудочной железы,
- местнораспространенный или метастатический процесс,
- общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла,
- первичный процесс или прогрессирование опухолевого процесса после ранее проведенного лечения.

В исследование не включались пациенты со следующими характеристиками:

- неэпителиальные или морфологически не подтвержденные опухоли поджелудочной железы, а также метастазы других опухолей в поджелудочную железу,
- исходное отклонение в режиме использования комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (например, использование крайне неадекватных доз препаратов и интервалов (курсовая доза гемцитабина или пав-паклитаксела менее 50% от оптимальной) или применение монокимиотерапии пав-паклитакселом),
- пациенты должны были получить, по крайней мере, одно введение исследуемой терапии.

Дизайн исследования и анализируемые параметры

В рамках исследования специалисты самостоятельно заполняли результаты лечения пациентов в их лечебном учреждении в единую базу пациентов. Указывались демографические характеристики, данные о распространенности опухолевого процесса, количестве ранее проведенных линий химиотерапии. Также детализировано назначение комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела: дозы препаратов, интервалы введения между ними, были ли увеличены интервалы между введениями или редуцированы дозы препаратов (и, если это произошло, на каком курсе), детали выявленной токсичности, а также причины отмены терапии. Эффект лечения анализировался в виде оценки объективного эффекта по критериям RECIST 1.1 для пациентов, которым проводилась оценка эффекта с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а также времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Статистический анализ

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных.

Длительность объективного эффекта рассчитана только для пациентов, достигших эффекта, как разница между датой регистрации объективного эффекта и датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов

Собственные исследования

без прогрессирования. Время без прогрессирования рассчитано как разница между датой начала химиотерапии исследуемым режимом и датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования, или смертью от основного заболевания, при отсутствии даты прогрессирования. Продолжительность жизни рассчитана как разница между датой начала химиотерапии исследуемым режимом и датой смерти или датой последнего контакта с пациентом.

Для анализа влияния признаков на риск токсичности использована логистическая регрессия, для которой в качестве зависимой переменной использовался факт наличия токсичности 3 или 4 степени выраженности согласно критериям СТС AE v.4.03, а в качестве ковариантов использовались пол, возраст, сопутствующая патология, данные о распространенности заболевания, а также данные о ранее проведенной химиотерапии и дозы используемых препаратов. В качестве потенциальных предикторов токсичности не запланировано использование факторов, которые не были известны на дату начала первого курса химиотерапии (например, число курсов химиотерапии гемцитабином и нав-паклитакселем, редукции доз препаратов, выполненные в период лечения). Аналогичные анализы проведены для исходной редукции доз препаратов как зависимой переменной. Результаты регрессионных анализов представлены с указанием переменных В и ехрВ (отношение шансов, ОШ), характеризующих насколько повышается вероятность события (например, вероятность токсичности) при наличии анализируемого фактора риска, а также 95% доверительных интервалов (ДИ) для ехрВ и значения р.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 гг. в 17 центрах из 11 регионов России. Характеристики больных представлены в таблице 1.

Медиана возраста составила 63 года, при этом 28 пациентов (20%) были старше 70 лет. Подавляющее большинство больных имели удовлетворительное состояние на момент начала лечения (ECOG 0–1), 16% — ECOG 2. Только у 16,9% пациентов был местнораспространенный процесс (M0), у остальных выявлены отдаленные метастазы в печени (59,2%), забрюшинных лимфоузлах (16,2%), по брюшине (13,3%), легких (12,7%), костях (3,5%), а также в других органах. Асцит и/или плеврит отмечался у 5,6% пациентов. Число пациентов с поражением метастазами более одного органа — 46 (32,4%). Медиана уровня СА19–9 составила 663 Ед/мл.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Фактор		n	%
Возраст, медиана (мин-макс)		63 (31-88)	
Женский пол		63	44,4
Стадия Т	1–2	21	14,8
	3–4	119	83,8
	Нет данных	2	1,4
Стадия N	0	69	48,6
	1–2	70	49,3
	Нет данных	3	2,1
Стадия М	0	24	16,9
	1	118	83,1
Метастазы в печени		84	59,2
Метастазы в легких		18	12,7
Метастазы по брюшине		19	13,3
Асцит/плеврит		8	5,6
Метастазы в забрюшинных л/узлах		23	16,2
Метастазы в шейно-надключичных л/узлах		1	0,7
Метастазы в селезенке		1	0,7
Метастазы в костях		5	3,5
Уровень Са19–9, Ед/мл, медиана (мин-макс)		663 (2–1 371 800)	
Число органов, пораженных метастазами, медиана (мин-макс.)		1 (0-5)	
ECOG статус	0	26	18,3
	1	92	64,8
	2	23	16,2
	Нет данных	1	0,7
Количество предшествующих линий терапии	Не было	85	59,9
	1 линии	42	29,6
	≥2 линии	14	9,9
	Нет данных	1	0,7
Клинически значимая сопутствующая патология		87	61,3
Ишемическая болезнь сердца		37	26,1
Артериальная гипертензия		39	27,5
Хроническая сердечная недостаточность		17	12,0
Фибрилляция предсердий		5	3,5
Сахарный диабет		38	26,8
Болезни желудочно-кишечного тракта		26	18,3
Болезни мочеполовой системы		4	2,8
Болезни дыхательной системы		7	4,9
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА		4	2,8

Таблица 2. Характеристика проведенной химиотерапии комбинацией гемцитабина и нав-паклитаксела

Химиотерапия	N	%
Число курсов, медиана (мин-макс)	4 (1-16)	
Исходные дозы препаратов		
Полные	105	73,9
Сниженные	20	14,1
Нет данных	17	12,0
Тип химиотерапии		
Индукционная или химиотерапия первой линии	88	62,0
Химиотерапия второй или более линии	54	38,0
Редукция дозы нав-паклитаксела в процессе лечения		
Да	45	31,7
Нет	74	52,1
Нет данных	23	16,2
Номер курса химиотерапии, на котором впервые редуцирована доза, медиана (мин-макс)		
Нав-паклитаксел	3 (1-11)	
Гемцитабин	3 (1-11)	
Номер курса химиотерапии, на котором была отсрочка введения, медиана (мин-макс)		
Нав-паклитаксел	2 (1-11)	
Гемцитабин	3 (1-11)	
Причина редукции дозы нав-паклитаксела		
Нейтропения	13	9,2
Тромбоцитопения	10	7,0
Нейротоксичность	8	5,6
Инфекции	2	1,4
Астения	3	2,1
Печеночная токсичность	3	2,1
Другие	6	4,2
Редукция дозы гемцитабина		
Да	33	23,2
Нет	77	54,3
Нет данных	32	22,5
Причина редукции дозы гемцитабина		
Нейтропения	9	6,3
Тромбоцитопения	13	9,2
Инфекции	2	1,4
Астения	3	2,1
Печеночная токсичность	2	1,4
Реакция гиперчувствительности	1	0,7
Другие	3	2,1
Причина отмены химиотерапии		
Прогрессирование	80	56,3
Нежелательные явления	18	12,7
Завершение запланированного объема терапии	10	7,0
Хирургическое лечение метастазов или первичной опухоли	2	1,4
Отсутствие препарата	4	2,8
Решение пациента	2	1,4
Продолжает терапию	26	18,3

Характеристика проведенной химиотерапии и токсичность

Гемцитабин и нав-паклитаксел назначались исходно в полных дозах (1000 мг/м² для гемцитабина и 125 мг/м² для нав-паклитаксела в 1,8,15 дни 28-дневного курса) в 74% случаев (табл. 2). В остальных случаях изначально была снижена доза одного или двух препаратов, либо режим введения изменен на менее интенсивный. В 62% случаях химиотерапия назначалась в качестве первой линии или индукционной химиотерапии для пациентов с местнораспространенным процессом.

Медиана числа проведенных курсов химиотерапии составила 4 (1–16 курсов), 26 (18%) пациентов продолжали химиотерапию на момент сбора данных. В 56% случаев химиотерапия прекращена по причине прогрессирования опухоли. В 12,7% случаев лечение было прекращено вследствие токсичности.

В процессе химиотерапии доза нав-паклитаксела редуцировалась в 32% случаев, гемцитабина — в 23% случаев. В половине случаев дозы обоих препаратов были редуцированы на первых трех курсах (рис. 1 и 2). Основной причиной редукции доз была гематологическая токсичность (табл. 2). Нейротоксичность являлась причиной редукции дозы нав-паклитаксела в 8 (6%) случаях.

Наиболее частым осложнением лечения была гематологическая токсичность, включавшая нейтропению 3–4 степени (15,5%), фебрильную нейтропению (3,5%), тромбоцитопению 3–4 степени (5,6%) и анемию 3–4 степени (4,2%). Нейротоксичность 3 степени выявлена в 5,6% наблюдений. В 6 случаях (4,2%) у пациентов отмечалась тяжелая астения 3–4 степени на фоне лечения. У трех пациентов проявились отеки до 3–4 степени выраженности (2,1%). В 8 случаях (5,6%) лечение осложнилось

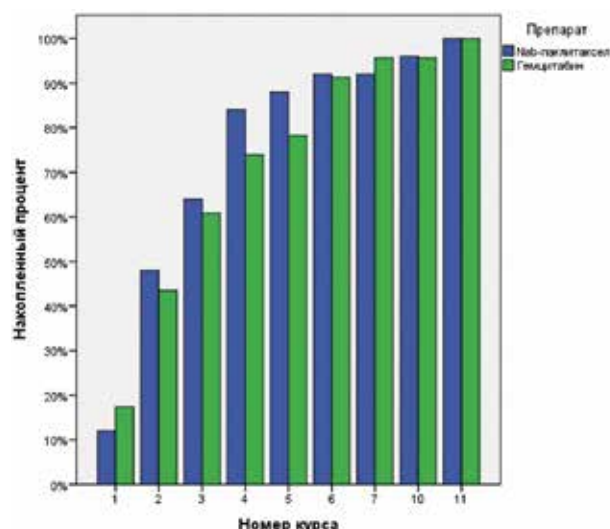


Рисунок 1. Гистограмма, указывающая накопленный процент пациентов, которым выполнена редукция доз гемцитабина (зеленые столбцы) и нав-паклитаксела (синие столбцы), в зависимости от курса химиотерапии

Собственные исследования

Таблица 3. Токсичность химиотерапии

Нежелательное явление	1–2 степень n (%)	3–4 степень n (%)
Нейтропения	40 (28,2%)	22 (15,5%)
Фебрильная нейтропения	–	5 (3,5%)
Тромбоцитопения	40 (28,2%)	8 (5,6%)
Анемия	35 (24,6%)	6 (4,2%)
Нейротоксичность	27 (19,0%)	8 (5,6%)
Рост билирубина	7 (4,9%)	2 (1,4%)
Рост трансаминаз	11 (7,7%)	12 (8,5%)
Тромбоз	5 (3,5%)	1 (0,7%)
Астения	23 (16,2%)	6 (4,2%)
Тошнота	18 (12,7%)	3 (2,1%)
Рвота	11 (7,7%)	0
Диарея	9 (6,3%)	0
Стоматит	3 (2,1%)	2 (1,4%)
Отеки	11 (7,7%)	3 (2,1%)
Боли	9 (6,3%)	2 (1,4%)
Кожная токсичность	5 (3,5%)	0
Холангит и другие инфекции	0	8 (5,6%)
Гипоальбуминемия	2 (1,4%)	0
Почечная токсичность	4 (2,8%)	0
Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда	–	2 (1,4%)
Фибрилляция предсердий	–	1 (0,7%)

развитием серьезных инфекционных осложнений. У трех пациентов зафиксированы кардиальные осложнения в виде нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или фибрилляции предсердий.

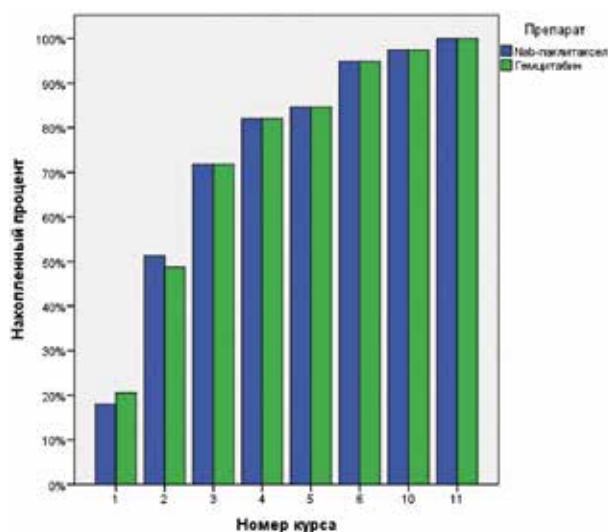


Рисунок 2. Гистограмма, указывающая накопленный процент пациентов, которым выполнена отсрочка введения гемцитабина (зеленые столбцы) и нав-паклитаксела (синие столбцы), в зависимости от курса химиотерапии

Эффективность химиотерапии

Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. В 56 случаях (41,8%) отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 44 случаях (32,8%) выявлено прогрессирование болезни. В 8 случаях (5,6%) эффект лечения не был оценен. Медиана продолжительности объективного эффекта составила 16 недель (3–55 недель).

Медиана длительности наблюдения составила 5,5 месяца. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца (95% ДИ 4,8–7,4), медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца (95% ДИ 10,6–17,9, рис. 3).

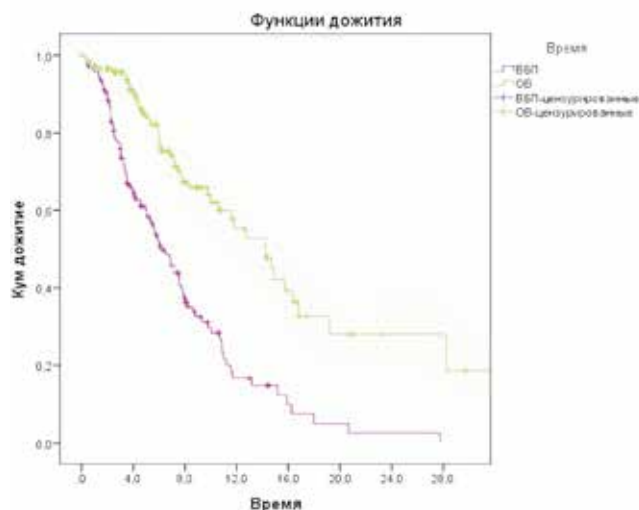


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования и продолжительность жизни пациентов

Факторы риска повышенной токсичности комбинации гемцитабина и нав-паклитаксела

Для определения риска токсичности 3–4 степени выполнена серия однофакторных логистических регрессионных анализов (табл. 4).

Однофакторные анализы выявили, что заболевания дыхательной системы ассоциированы с несколько повышенным риском токсичности 3–4 степени (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,0–74,5, $p=0,04$). Имеется тенденция к статистически значимо большей токсичности 3–4 степени при наличии асцита или плеврита (ОШ 4,3, 95% ДИ 0,8–22,1, $p=0,08$).

Ретроспективный характер исследования и факт исходной редукции доз препаратов на момент начала терапии у 14% пациентов потребовали проведения отдельного регрессионного анализа, задачей которого было определить, на основе каких клинических данных врачи принимали это решение (табл. 5).

Данные однофакторных регрессионных анализов показали, что назначение ранее двух или более линий

Таблица 4. Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих влияние клинических признаков на риск токсичности 3–4 степени

Фактор	В	ОШ*	95% ДИ* для ОШ*	Р
Возраст				
До 70 лет	–	–	–	
Старше 70 лет	0,5	1,6	0,7–4,1	0,29
Пол				
Мужской	–	–	–	
Женский	0,3	1,4	0,7–2,8	0,32
Индекс Т				
1–2	–	–	–	0,69
3	0,2	1,2	0,4–3,2	0,74
4	–0,2	0,9	0,4–2,1	0,78
Индекс N	–0,1	0,8	0,5–1,8	0,85
Индекс М	0,8	0,9	0,4–2,1	0,76
Статус по шкале ECOG				
0–1	–	–	–	
ECOG 2	0,6	1,9	0,8–4,7	0,17
Количество предшествующих линий терапии				
0	–	–	–	0,41
1	–0,5	0,60	0,3–1,3	0,23
2 или более	–0,5	0,6	0,2–2,0	0,43
Метастазы в печени	–0,4	0,7	0,4–1,3	0,29
Метастазы в легких	0,5	1,8	0,7–4,8	0,25
Метастазы по брюшине	0,5	1,6	0,6–4,1	0,36
Асцит или плеврит	1,5	4,3	0,8–22,1	0,08
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	0,03	1,0	0,4–2,5	0,96
Число органов с метастазами				
0	–	–	–	0,75
1	–0,3	0,7	0,3–2,0	0,63
2	–0,5	0,6	0,2–1,9	0,33
3 или более	0,0	1,0	0,2–4,2	1,00
Уровень СА 19–9, Ед/мл				
До 59xВГН*	–	–	–	
Выше 59xВГН*	1,0	2,6	0,4–17,5	0,32
Исходная редукция доз одного/двух препаратов на первом курсе				
Не была	–	–	–	
Была	0,6	1,8	0,7–4,7	0,25
Тип химиотерапии				
Индукционная	–	–	–	0,51
Первой линии	–0,2	0,8	0,3–2,5	0,76
Второй/третьей линии	–0,5	0,6	0,2–1,8	0,36
Сопутствующая патология	0,1	1,1	0,5–2,1	0,83
Ишемическая болезнь сердца	0,02	1,1	0,5–2,2	0,97
Артериальная гипертензия	0,3	1,4	0,7–2,9	0,40
Постоянная или пароксизмальная мерцательная аритмия	0,7	2,0	0,3–12,6	0,44
Хроническая сердечная недостаточность	0,2	1,2	0,4–3,3	0,72
Сахарный диабет	0,4	1,5	0,7–3,1	0,31
Заболевания желудочно-кишечного тракта	0,3	1,4	0,6–3,3	0,42
Заболевания мочевыводящей системы	0,3	1,3	0,2–9,8	0,77
Заболевания дыхательной системы	2,2	8,7	1,0–74,5	0,04

* ОШ- отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы

Собственные исследования

Таблица 5. Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих клинические признаки, повлиявшие на решение в пользу исходной редукции доз препаратов

Фактор	В	ОШ*	95% ДИ* для ОШ*	р
Возраст				
До 70 лет	–	–	–	
Старше 70 лет	0,9	2,5	0,9–7,0	0,07
Пол				
Мужской	–	–	–	
Женский	0,33	1,4	0,5–3,6	0,50
Индекс Т				
1–2	–	–	–	0,94
3	–0,1	0,9	0,2–3,7	0,86
4	0,1	1,1	0,2–4,5	0,95
Индекс N	0,1	1,1	0,4–2,6	0,90
Статус по шкале ECOG				
0–1	–	–	–	
ECOG 2	0,3	1,4	0,4–4,6	0,61
Количество предшествующих линий терапии				
0	–	–	–	0,04
1	0,32	1,4	0,5–4,2	0,58
2 или более	1,8	6,1	1,5–24,2	0,01
Метастазы в печени	–0,41	0,7	0,3–1,8	0,41
Метастазы в легкие	0,6	1,8	0,5–6,1	0,4
Метастазы по брюшине	–1,3	0,3	0,03–2,2	0,22
Асцит или Плеврит	0,8	2,2	0,4–12,3	0,36
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	0,4	1,5	0,4–5,1	0,52
Число органов с метастазами				
0	–	–	–	0,70
1	0,7	1,9	0,4–9,4	0,42
2	0,3	1,3	0,2–8,2	0,76
3 или более	–0,3	0,7	0,1–9,0	0,80
Уровень СА 19–9, Ед/мл				
До 59хВГН*	–	–	–	
Выше 59хВГН*	0,1	1,1	0,1–14,4	0,95
Тип химиотерапии				
Индукционная	–	–	–	0,26
Первой линии	–0,2	0,8	0,2–4,5	0,83
Второй/третьей линии	0,7	1,9	0,4–9,9	1,93
Сопутствующая патология	0,2	1,2	0,4–3,2	0,73
Ишемическая болезнь сердца	0,2	1,2	0,4–3,5	0,69
Артериальная гипертензия	0,3	1,4	0,5–3,9	0,51
Тромбоз	0,6	1,8	0,2–18,1	0,62
Хроническая сердечная недостаточность	0,4	1,5	0,3–6,0	0,56
Сахарный диабет	0,2	1,2	0,4–3,4	0,76
Заболевания желудочно-кишечного тракта	0,4	1,5	0,5–4,7	0,48
Заболевания мочевыводящей системы	0,6	1,8	0,2–18,1	0,62
Заболевания дыхательной системы	–0,1	0,9	0,1–7,6	0,90

* ОШ- отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы

химиотерапии влияло на решение врачей в пользу исходной редукции дозы гемцитабина и/или на-паклитаксела (ОШ=6,1, 95% ДИ 1,5–24,2, $p=0,010$). Несколько чаще дозы препаратов редуцировались у пациентов старше 70 лет, но различия с более молодыми пациентами оказались статистически не значимыми (ОШ=2,540, 95% ДИ 0,9–7,0, $p=0,072$). Другие факторы не определяли показания для редукции доз препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время комбинация гемцитабина и на-паклитаксела рекомендована для клинического применения при метастатическом раке поджелудочной железы на основании исследования МРАСТ [1], в котором доказано преимущество данной комбинации перед монокимиотерапией гемцитабином как по частоте объективных эффектов, так и по времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни. Медиана времени без прогрессирования составила 3,7 и 5,5 месяца для монотерапии гемцитабином и комбинации на-паклитаксела с гемцитабином соответственно (ОР=0,69, $p<0,001$). Медиана продолжительности жизни увеличивалась с 6,7 до 8,5 месяца (ОР=0,72, $p<0,001$) при добавлении на-паклитаксела к гемцитабину.

В данном исследовании 126 пациентов были из стран Восточной Европы, включая 100 пациентов (12%) из России. При отдельном анализе пациентов оказалось, что у них медиана продолжительности жизни составила 7,7 и 5,9 месяца для комбинации и монотерапии, соответственно (ОР=0,84). Медиана времени без прогрессирования в Восточноевропейской популяции составила 5,3 и 3,8 месяца для комбинации и монотерапии, соответственно (ОР=0,84) [2].

Для сравнения: в Северной Америке продолжительность жизни составила 8,7 и 6,8 месяца (ОР=0,68), медиана времени без прогрессирования — 5,6 и 3,7 месяца (ОР=0,64) для комбинации и монотерапии, соответственно [2]. Таким образом, выживаемость пациентов из Восточной Европы была немного меньше, чем в других регионах вне зависимости от использования комбинации гемцитабина с на-паклитакселем или монотерапии гемцитабином. Авторы исследования не проводили дополнительные анализы, которые могли бы объяснить причину более худших результатов лечения пациентов из Восточной Европы.

Данное исследование — это отображение реальной клинической практики в разных регионах России. Характеристика включенных пациентов показывает, что химиотерапия данными препаратами назначается, в том числе, при состоянии пациента по шкале ECOG 2 (16% пациентов), при проведении ранее одной (30%) или двух и более линий химиотерапии (10%), а также при серьезной сопутствующей патологии.

Токсичность в нашем исследовании оказалась ниже, чем в исследовании МРАСТ, причем как гематологическая, так и негематологическая. Например, в исследовании

МРАСТ частота нейтропении, тромбоцитопении и анемии 3–4 степени составила 38%, 13% и 13%, соответственно [1]. В нашем исследовании частота данных нежелательных явлений отмечена у 16%, 6% и 4% пациентов, соответственно. Частота нейропатии 3 степени составила 17% в исследовании МРАСТ и лишь 5,6% в нашем исследовании [1].

Ретроспективный характер сбора данных может указывать на недореPORTирование побочных эффектов химиотерапии. Однако важным фактором, влияющим на токсичность, является исходная редукция доз препаратов, которая имела место в 14% случаев.

Редукция доз Nab-паклитаксела и гемцитабина в процессе лечения выполнялась в 32% и 23% случаев соответственно. В исследовании МРАСТ редукция доз препаратов выполнена в 41 и 47% случаев. Учитывая, что 14% пациентов получали лечение в исходно сниженных дозах, суммарный процент редукции доз препаратов примерно соответствует таковому в исследовании МРАСТ. Основной причиной редукции была гематологическая токсичность (нейтропения и тромбоцитопения), на долю которых пришлось 22% всех случаев редукции. В более чем половине случаев редукции доз препаратов проводились в течение первых трех курсов химиотерапии. Возможно, что невысокая токсичность лечения в нашем исследовании связана именно с более ранней редукцией доз препаратов.

Выполнив регрессионный анализ, мы не выявили существенных факторов риска развития токсичности 3–4 степени. Общее состояние по шкале ECOG, пожилой возраст, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний (за исключением заболеваний дыхательной системы), распространенность опухолевого процесса не коррелировали с риском возникновения нежелательных явлений 3–4 степени выраженности.

Важным моментом данной работы стало выделение подгруппы пациентов с асцитами или плевритами. Фармакокинетика на-паклитаксела предполагает риск накопления препарата в асцитической или плевральной жидкостях, что может существенно изменить распределение и выведение препарата. Данная особенность препарата ранее прицельно не изучалась. В исследование МРАСТ такие пациенты практически не включались.

Анализ факторов, влияющих на принятие решения в пользу редукции доз препаратов на момент начала лечения, показал, что единственным фактором, существенно влияющим это решение, является проведение ранее двух или более линий химиотерапии. Пациенты старше 70 лет также имели больший риск снижения доз препаратов на момент начала лечения, однако различия с более молодыми пациентами не достигли статистической значимости.

Эффективность комбинации гемцитабина и на-паклитаксела соответствовала ожидаемой. Частота объективных эффектов составила 25%, что полностью соответствует опубликованным данным. В исследовании МРАСТ частота

Собственные исследования

объективных эффектов составила 23% по оценке независимого рентгенолога и 29% по оценке врача [1]. Медиана времени без прогрессирования в нашем исследовании составила 6,1 месяца и была больше, чем в исследовании MPACT в целом (5,5 месяца) и в когорте пациентов из Северной Америки (5,6 месяца), в которой продемонстрированы наилучшие результаты лечения среди всех когорт исследования MPACT [2].

Таким образом, полученные данные о лечении пациентов нерезектабельным раком поджелудочной железы в реальной клинической практике в России указывают на сравнительно высокую эффективность комбинации гемцитабина и нав-паклитаксела, удовлетворительную переносимость лечения и возможность ее применения у отобранных пациентов даже при статусе ECOG 2 и наличии серьезной сопутствующей патологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Марина А. Лядова, к.м.н., заведующий отделением онкологии, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Михаил Ю. Федянин, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

Вячеслав А. Чубенко, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Федор В. Моисеенко, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением биотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Людмила А. Загорская, врач-онколог отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Мария Л. Степанова, врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологического)», Санкт-Петербург, Россия

Александра В. Андросова, врач-онколог 11 химиотерапевтического отделения, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Дмитрий А. Носов, д.м.н., проф. РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Наталья В. Карпова, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Олег И. Кит, д.м.н., проф., член-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Любовь Ю. Владимирова, д.м.н., проф., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Ирина Л. Попова, к.м.н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Александр В. Белоногов, Клиника МЕДСИ, Москва, Россия

Дмитрий М. Пономаренко, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением № 1-противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Денис Ю. Юкальчук, врач-онколог высшей квалификационной категории, отделение № 1 – противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Валентина Е. Шикина, к.м.н., врач-онколог, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

Наталья В. Иванова, руководитель медицинской и хирургической службы, ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень, Россия

Альфия И. Хасанова, к.м.н. врач-онколог, заведующая дневным стационаром № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30

For citation: Pokataev I.A., Lyadova M.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Chubenko V.A. et al. Toxicity and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) in a Russian patient population: results of a multicenter retrospective study. *Malignant Tumours*. 2019;9(3)20-30

TOXICITY AND EFFICACY OF GEMCITABINE PLUS NAB-PACLITAXEL (PACLITAXEL + ALBUMIN) IN A RUSSIAN PATIENT POPULATION: RESULTS OF A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

I. A. Pokataev¹, M. A. Lyadova², M. Yu. Fedyanin¹, A. A. Tryakin¹, V. A. Chubenko³, F. V. Moiseenko³, L. A. Zagorskaya³, M. L. Stepanova³, A. V. Androsova⁴, D. A. Nosov⁵, N. V. Karpova⁵, O. I. Kit⁶, L. Yu. Vladimirova⁶, I. L. Popova⁶, A. V. Belonogov⁷, D. M. Ponomarenko⁸, D. Yu. Yukalchuk⁸, V. E. Shikina⁹, N. V. Ivanova¹⁰, A. I. Khasanova¹¹, A. D. Kruglov¹², I. Yu. Stradaeva¹³, A. S. Perepletova¹⁴, V. M. Filippova¹⁴, N. L. Buzova¹⁵, O. V. Khavaeva¹⁵, Kh. S. Musaeva¹⁶, A. Yu. Goryainova¹⁷, O. V. Romanchuk¹⁸, I. Sh. Tsepizhek¹⁹, S. A. Tyulyandin¹

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
2. Moscow Centre of Rehabilitation, Moscow, Russia
3. Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia
4. Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia
5. Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia
6. Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia
7. MEDSI Clinic, Moscow, Russia
8. Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia
9. Federal Research and Clinical Centre of Specialized Care and Medical Technology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia
10. Multispecialty Clinical Medical Centre «Medical City», Tyumen, Russia
11. Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
12. Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Moscow, Russia
13. Moscow Regional Oncology Dispensary, Balashikha, Russia
14. Regional Oncology Dispensary, Astrakhan, Russia
15. Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Chuvashia, Cheboksary, Russia
16. Republican Oncology Dispensary, Chechen Republic, Grozny, Russia
17. Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia
18. Oncology Dispensary No. 4 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
19. Buryat Republican Clinical Oncology Dispensary, Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia

Abstract:

Introduction. The results of randomized MPACT study have demonstrated that the addition of nab-paclitaxel to gemcitabine leads to a statistically significant increase in life expectancy. The main objective of this retrospective study was to obtain up-to-date efficacy and toxicity data for this drug combination in Russian real-world clinical setting.

Materials and methods. The study enrolled patients with morphologically confirmed locally advanced or metastatic pancreatic cancer who had ECOG Performance Status scores of 0–2 and received treatment with gemcitabine and nab-paclitaxel. Immediate and long-term outcomes, as well as treatment toxicity and dose modifications, were assessed.

Results. The study included 142 patients who received treatment from 2009 to 2019 at 17 centers in 11 regions of Russia. Full dose gemcitabine and nab-paclitaxel were administered at baseline in 74% of the cases. The median number of chemotherapy cycles was 4 (range, from 1 to 16). Nab-paclitaxel dose was reduced in 32% of the cases, and that of gemcitabine in 23% of them. Regression analysis revealed no prognostic factors associated with increased toxicity of gemcitabine and nab-paclitaxel administration. However, previous use of two or more chemotherapy lines had an impact on decisions made by physicians, making them reduce the baseline dose of gemcitabine and/or nab-paclitaxel (OR=6.1, 95% CI 1.5–24.2, p=0.010). An objective response was assessed in 134 subjects with positive response observed in 34 cases (25.4%). The median time to progression was found to be 6.1 months, and the median life expectancy was 14.2 months.

Conclusions. The combination of gemcitabine and nab-paclitaxel exhibits comparatively high efficacy. The acceptable toxicity profile allows its use in selected patients even with ECOG 2 and in the presence of serious comorbidities.

Собственные исследования

Key words: pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, chemotherapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ilya A. Pokatayev, MD, PhD, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Marina. A. Lyadova, MD, PhD, Head of Oncology Department, Moscow Centre of Rehabilitation, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vyacheslav A. Chubenko, MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Fyodor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of the Anti-cancer Chemotherapy (antitumor pharmacological therapy) Department of Biotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Lyudmila A. Zagorskaya, oncologist, Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Maria L. Stepanova, oncologist, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

Aleksandra V. Androsova, oncologist of Department of Chemotherapy № 11, Municipal Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Dmitriy A. Nosov, MD, PhD, DSc, Professor of the RAS, Head of the Oncology Department of Antitumor Pharmacological Therapy (with Day Hospital), Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia

Natalya V. Karpova, Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Oleg I. Kit, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Division of Anti-cancer Chemotherapy, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia.

Irina L. Popova, MD, PhD, oncologist, Anti-cancer Chemotherapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Belonogov, MEDSI Clinic, Moscow, Russia

Dmitriy M. Ponomarenko, MD, PhD, oncologist of higher education qualifications, Head of Department № 1 of Antitumor Pharmacological Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

Denis Yu. Yukalchuk, oncologist of higher education qualifications, Department № 1 of Antitumor Pharmacological Therapy, Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

Valentina E. Shikina, MD, PhD, oncologist, Head of the Oncology Department of Antitumor Pharmacological Therapy, Federal Research and Clinical Centre of Specialized Care and Medical Technology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Natalya V. Ivanova, Head of the Medical and Surgical Service, Multispecialty Clinical Medical Centre «Medical City», Tyumen, Russia

Alfiya I. Khasanova, MD, PhD, oncologist, Head of Day Hospital No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Hoff D.D. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, № 18. P. 1691–1703.
2. Tabernero J. et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer // The Oncologist. 2015. Vol. 20, № 2. P. 143–150.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37

Цитирование: Юнаев Г.С., Курмуков И.А. Исходы лечения фебрильной нейтропении, осложнившейся развитием критического состояния. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3): 31-37

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Цели исследования. Установить спектр осложнений фебрильной нейтропении (ФН), ставших причиной критического состояния у пациентов, получивших противоопухолевую терапию, и оценить непосредственные результаты (исходы) интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное одноцентровое исследование 103 пациентов с постцитостатической ФН, осложнившейся развитием критического состояния. Критерии отбора: противоопухолевая терапия менее чем за 29 суток до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), осложнившаяся ФН; критическое состояние при поступлении или его развитие в первые 24 часа лечения в ОРИТ; возраст старше 16 лет. Фиксировали: демографические показатели; показатели витальных функций и результаты исследований в первые сутки лечения, необходимые для оценки тяжести нежелательных явлений в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0), критериями синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и тяжести состояния по шкале последовательной оценки органных нарушений (SOFA); 30-дневную летальность и дату последующего противоопухолевого лечения.

Результаты. Из 5114 поступлений 3608 пациентов исследованию соответствовало 114, все необходимые данные получены по 103 пациентам. Две трети составили пациенты с солидными опухолями. Время от начала курса химиотерапии до развития критического состояния составило $12,64 \pm 5,61$ суток. В 96% случаев поводом для госпитализации было предположение о системной инфекции, вызвавшей органное расстройство. Фактически, инфекция была причиной развития критического состояния лишь в 48,5% случаев. Госпитальная летальность составила 31%; более 70% выживших пациентов продолжили противоопухолевое лечение.

Заключение. Сложность терапии онкологических пациентов, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными ФН и органной недостаточностью, связана, в том числе, с необходимостью дифференцировать причину органных нарушений, которые далеко не всегда являются следствием инфекции и сепсисом в его современном понимании. Доступность интенсивной терапии обеспечивает высокую непосредственную выживаемость и возможность дальнейшего проведения необходимого противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения; критерии сепсиса; неотложные состояния в онкологии; осложнения противоопухолевой терапии

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухолевые заболевания стали второй основной причиной смерти в мире; при этом и количество онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, и продолжительность жизни увеличиваются практически одновременно [1, 2]. Наиболее серьезным осложнением противоопухолевого лекарственного лечения является фебрильная нейтропения (ФН), то есть развитие лихорадки (с повышением температуры тела выше $38,3^{\circ}\text{C}$ либо двумя последовательными эпизодами повышения температуры тела выше 38°C в течение 2 часов) у пациентов

со снижением абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^3$ в мкл [3]. Благодаря целенаправленной профилактики и ранней терапии результаты лечения ФН, связанной с проведением цитостатической противоопухолевой терапии, в последние годы значительно улучшились; большая часть пациентов успешно лечится амбулаторно. Однако в некоторых случаях не удается избежать тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной и ресурсоемкой терапии и ухудшающих непосредственный и отдаленный исход. В целом атрибутивная летальность при ФН составляет от 4 до 10% и связана с ее осложненным течением [3–7]. Большинство стандартных схем химиотерапии солидных опухолей ассоциированы с 6–8

Собственные исследования

днями нейтропении; ФН наблюдается приблизительно у 8 из 1000 пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение; осложненное течение отмечается в 20–30% случаев ФН [3]. Цель данного анализа состоит в определении спектра осложнений ФН, ставших причиной госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), замещения или протезирования жизненно-важных функций, реанимационных мероприятий, а также оценка непосредственных результатов интенсивной терапии (исходов) пациентов с этими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные, необходимые для настоящего исследования, получены из информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии ИНТЕРИС [8], которая ведется в терапевтическом ОРИТ нашего института с 2006 года по настоящее время. Дополнительные сведения были получены в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ и архиве научно-консультативного отделения НИИ Клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова. Все полученные данные были занесены в специально созданную для этого электронную базу данных.

Критериями отбора пациентов были:

- 1) противоопухолевая терапия в предшествовавшие поступлению в ОРИТ 28 суток
- 2) фебрильная нейтропения после последнего курса противоопухолевого лечения
- 3) критическое состояние (то есть тяжелое декомпенсированное расстройство жизненно важных органов и систем, требующее проведения мер специальной коррекции) при поступлении или развитие такого состояния в течение первых 24 часов пребывания в ОРИТ.

В анализ включены пациенты старше 16 лет. Повторное поступление пациента в срок менее 30 суток не рассматривалось.

Фиксировали: демографические показатели; статус общего состояния пациента ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [9]; сроки развития ФН после проведенного курса химиотерапии (ХТ) и полученное по этому поводу лечение; основные показатели витальных функций и результаты инструментальных и лабораторных исследований в первые сутки лечения в ОРИТ, необходимые для оценки тяжести нежелательных явлений по критериям CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) [10], тяжести состояния по шкале последовательной оценки органных нарушений SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [11]; 30-дневную летальность (с момента госпитализации в ОРИТ) и последующее проведение противоопухолевого лечения после перенесенного эпизода осложненной ФН. Выраженность синдрома системного воспалительного ответа оценивали по критериям синдрома системного воспалительного ответа SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [12]. Диагноз

сепсис устанавливали в соответствии с критериями, подробно изложенными нами ранее [13].

Статистическая обработка и представление материала. Полученные результаты, где это было возможно, представлены в виде среднего значения (m) и стандартного отклонения (S).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2007 по 2017 год зафиксировано 5114 поступлений 3608 пациентов в терапевтическое ОРИТ. Критериям отбора соответствовало 114 больных. У 11 из них не удалось получить данные о госпитальной (30-дневной) летальности или последующем противоопухолевом лечении, в связи с чем анализ проведен на основании данных 103 пациентов. Общая характеристика больных, включенных в окончательный анализ, представлена в таблице 1.

Две трети пациентов с осложненной ФН составили пациенты с солидными опухолями, у трети из них были отдаленные органные метастазы. Почти у половины онкогематологических больных были острые лейкозы. В среднем время от проведения последнего курса ХТ до развития критического состояния, потребовавшего госпитализации в ОРИТ, составило $12,64 \pm 5,61$ суток.

Общее состояние всех больных расценивалось как тяжелое, что подтверждается высоким суммарным баллом SOFA, составившим в первые сутки $4,79 \pm 2,99$. В 96,1% случаев поводом для госпитализации в ОРИТ было предположение о системной инфекции, вызвавшей органные расстройства. В состоянии гемодинамического шока находилось 30 (29,1%) пациентов. Более чем в 40% случаев отмечалось постцитостатическое поражение слизистых оболочек (мукозит 3–4 степени). Почти в 79% присутствовала тромбоцитопения, однако геморрагический

Таблица 1. Общая характеристика 103 пациентов, включенных в окончательный анализ

Показатель	Значение
Возраст, лет [$m \pm S$]	$47,2 \pm 19,4$
Мужчин, чел (% к общему кол-ву пациентов)	54 (52,4%)
Общий статус по ECOG, баллы [$m \pm S$]	$3,35 \pm 0,59$
Число пациентов с солидными опухолями, чел (% от общего количества включенных в анализ)	67 (65%)
• в том числе с отдаленными метастазами, чел (% от всех пациентов с солидными опухолями)	22 (32,8%)
Число онкогематологических пациентов, чел (% от общего количества включенных в анализ)	36 (35%)
• в том числе с острыми лейкозами, чел (% от всех онкогематологических пациентов)	17 (47,2%)

Примечание: m — среднее значение показателя; S — стандартное отклонение; ECOG — общее состояние онкологического больного по шкале Eastern Cooperative Oncology Group.

Таблица 2. Органные нарушения, выявленные в первые сутки госпитализации в ОРИТ

Оцениваемый параметр	3 и более степень CTCAE	1 и более баллов SOFA
Острая декомпенсированная дыхательная недостаточность	28,2%	41,7%
Гипотензия	49,5%	49,5%
Острая почечная дисфункция	8,7%	23,3%
Нарушение функции печени	8,7%	10,7%
Тромбоцитопения	Не оценивается	78,6%
• в том числе с геморрагическим синдромом	19,4%	Не оценивается
Нарушение функции ЦНС	8,7%	14,6%
Любые инфекционные осложнения	91,3%	Не оценивается
Пневмония	44,7%	Не оценивается
Любой мукозит	40,8%	Не оценивается
• в том числе стоматит	19,4%	Не оценивается
• в том числе энтероколит	17,5%	Не оценивается

Примечание: CTCAE v5.0 — Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment.

синдром выявлялся лишь у одного из пяти пациентов. В таблице 2 представлена частота выявления основных органических нарушений, соответствующих 3–5 степени по CTCAE и 1-му и более баллов SOFA в первые сутки госпитализации в ОРИТ.

В связи со сложностью трактовки причинно-следственной связи инфекции и органических нарушений в исследуемой популяции, у каждого больного в первые сутки пребывания в ОРИТ оценили наличие критериев сепсиса тремя принципиально различными методами: по выраженности синдрома системного воспалительного ответа (так называемые критерии сепсиса-2 [14]), по наличию органических дисфункций (так называемые критерии сепсиса-3 [15]) и согласованному экспертному мнению врачей, участвовавших в лечении пациента (что соответствует критериям сепсиса CTCAE). Результаты представлены в таблице 3.

В таблице 4 приведены длительность лечения в ОРИТ и прослеженные исходы (летальность в отделении реанимации, 30-дневная летальность, последующее проведение противоопухолевого лечения). Средняя продолжительность лечения в ОРИТ, летальность в ОРИТ и доля пациентов, которым после купирования осложнений было продолжено противоопухолевое лечение, были сравнимы и статистически не отличались у пациентов с солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями.

Таблица 3. Критерии сепсиса в первые сутки пребывания в ОРИТ (по CCBO, SOFA и CTCAE)

	Число пациентов	В % к общему кол-ву больных
Наличие критериев CCBO (SIRS) (>1 критерия)	99	96,1%
Наличие тяжелого сепсиса по критериям CCBO (SIRS) (>1 критерия и наличие органной дисфункцией)	40	38,8%
Наличие критериев SOFA (количество пациентов, имевших ≥ 2 баллов)	75	72,8%
Наличие сепсиса по критериям CTCAE	50	48,5%

Примечание: SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; CCBO (SIRS) — Синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверные эпидемиологические данные о распространенности ФН в популяции онкологических больных в России до настоящего отсутствуют; согласно соответствующей статистике, в США заболеваемость ФН в 2016 году составила 60 294 случаев, что соответствует 7,83 случаев на 1000 онкологических пациентов в целом и 43,3 случаев на 1000 онкогематологических пациентов [16]. Значительные успехи, достигнутые в лечении пациентов с ФН в последние 15–20 лет, связаны с ранним назначением антибиотиков и рациональным использованием колониестимулирующих факторов. Однако, по меньшей мере, у одного из десяти пациентов с ФН по-прежнему возникают органические нарушения, и развивается критическое состояние. Такая осложненная («нестабильная») ФН в настоящее время является ведущей причиной дополнительных экономических затрат, лекарственно-обусловленной летальности и необходимости редукции стандартных доз химиопрепаратов при последующей терапии онкологического заболевания [3, 17].

Проблема успешного лечения пациентов с ФН, сочетающейся с органическими нарушениями, обусловлена сложным причинно-следственным взаимодействием проявлений опухолевого заболевания, лекарственной токсичности (цитопении и органических расстройств) и инфекции. Каждое из этих состояний подразумевает специфические, иногда существенно различающиеся, лечебные мероприятия. Несмотря на то, что у девяти из десяти пациентов с ФН причиной лихорадки является инфекция [18], развивающиеся органические нарушения далеко не всегда являются ее следствием, то есть сепсисом в его современном понимании [15]. Дифференциальный диагноз в такой ситуации лучше проводить уже после госпитализации больного в отделение интенсивной терапии. При этом, по нашему

Собственные исследования

Таблица 4. Продолжительность лечения в ОРИТ и непосредственные исходы терапии

Параметр	Солидные опухоли (67 пациентов)	Онкогематологические заболевания (36 пациентов)	Общее число пациентов (103)
Средняя продолжительность лечения в ОРИТ в сутках [m ± S]	7,23 ± 7,66	7,06 ± 7,57	7,19 ± 7,63
Летальность в ОРИТ (в процентах от численности подгруппы), % (количество пациентов)	23,9% (16 из 67)	30,6% (11 из 36)	26,2% (27 из 103)
30-дневная летальность (в процентах от численности подгруппы), % (количество пациентов)	28,4% (19 из 67)	36,1% (13 из 36)	31,1% (32 из 103)
Продолжено противоопухолевое лечение (в процентах от выживших), % (количество пациентов)	72,9% (35 из 48)	73,9% (17 из 23)	73,2% (52 из 71)

Примечание: m — среднее значение показателя; S — стандартное отклонение.

мнению, не следует полностью полагаться на первичную интерпретацию причины критического состояния, формулируемую, в нашей ситуации, врачом онкологом. В подавляющем большинстве (96,1%) описываемых нами случаев осложненной ФН поводом для обращения лечащего врача (онколога или гематолога) к intensivисту было подозрение на развитие сепсиса у пациента, уже получающего антибиотикотерапию. Фактически, неконтролируемая первичной антибиотикотерапией инфекция стала причиной развития критического состояния у 50 пациентов (48,5%), включенных в наше исследование. Другими словами, изменение режима первичной антибиотикотерапии в связи с неконтролируемыми антибиотиками инфекцией и развитием сепсиса потребовалось менее чем в половине наблюдений. У остальных инфекция успешно контролировалась первично назначенной антибиотикотерапией, однако выявлялись тяжелые лекарственно-обусловленные органические и системные нарушения. У этих пациентов органические нарушения, как правило, манифестировали еще до развития лихорадки, были прямым следствием лекарственной токсичности или опухолевого поражения, а при тяжелых мукозитах становились причиной повреждения естественных барьеров и способствовали развитию системной инфекции. Такие случаи органической дисфункции, не обусловленные развитием системной инфекции, не удается предотвратить ранним назначением антибиотиков, а лечение пациентов заключается в аккуратной посиндромной терапии и применении методов органической протекции. «Стандартная» эскалация антибиотикотерапии при осложненной ФН, с комбинированным назначением антибиотиков резерва, противогрибковых препаратов, сульфаниламидов и/или противовирусных препаратов, имеет ощутимые финансовые и медицинские проблемы дополнительной токсичности, но при этом она оказалась ненужной более чем у половины пациентов. К сожалению, формализованная диагностика сепсиса, основанная на согласительных критериях [14, 15], недостаточно специфична, «проигрывая» в экспертной оценке врачом, имеющим опыт лечения больных с осложнениями противоопухолевой химиотерапии.

Летальность при осложненной ФН в исследованной нами когорте (31,1%) соответствует опубликованным результатам в странах с развитой системой здравоохранения (от 24 до 78%, в зависимости от выраженности органических нарушений [19]), что, по-видимому, обусловлено особенностями специализированной онкологической клиники: доступностью госпитализации онкологических пациентов в критическом состоянии в ОРИТ, ранней инициацией антибиотикотерапии и стимуляции лейкопоза, диагностикой органических нарушений, обусловленных лекарственной токсичностью, и соблюдением соответствующих этим осложнениям протоколов сопроводительного лечения. Не менее важным является и то, что более 70% выживших пациентов продолжили противоопухолевое лечение, обеспечивающее контроль онкологического заболевания и улучшение качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность терапии онкологических пациентов, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными ФН и органической недостаточностью, связана, в том числе, с необходимостью дифференцировать причину органических нарушений, которые далеко не всегда являются следствием инфекции и сепсисом в его современном понимании. Важность такого подхода связано с наличием эффективных методов лечения лекарственно- или опухолево-обусловленных органических нарушений. При условии доступности интенсивной терапии онкологическим пациентам, критическое состояние которых обусловлено лекарственно-индуцированными фебрильной нейтропенией и органической недостаточностью, может быть обеспечена высокая непосредственная выживаемость и возможность дальнейшего проведения необходимого противоопухолевого лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорий С. Юнаев, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: garik_dr@mail.ru

Илдар А. Курмуков, к. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kurmukovia@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37

For citation: Yunaev G. S., Kurmukov I. A. Treatment outcomes in patients with febrile neutropenia progressing to a critical condition. Malignant Tumours. 2019;9(3):31–37

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA PROGRESSING TO A CRITICAL CONDITION

G. S. Yunaev, I. A. Kurmukov

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

Abstract:

Purpose. To determine the spectrum of febrile neutropenia (FN) complications resulting in critical conditions in patients receiving anti-tumor therapy, and to assess the immediate results of intensive care.

Materials and Methods. This was an observational single-center study with 103 patients, who developed post-cytostatic therapy febrile neutropenia progressing to a critical condition. Eligibility criteria included: anti-tumor therapy received within 29 days prior to admission to the Department of Critical and Intensive Care (DCIC) and complicated by FN; critical illness existing on admission or developing within 24 hours of admission to the DCIC; age over 16 years. Recorded data included demographics, vital signs, and test results obtained during the first 24 hours of treatment, which were required to evaluate the severity of adverse events in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0), the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score; 30-day mortality and the subsequent anti-tumor therapy start date.

Results. Out of 5114 admissions of 3608 patients, 114 met the eligibility criteria of the study, and all necessary data were obtained for 103 subjects. Patients with solid tumors accounted for two thirds of the study sample. The mean time from start of chemotherapy to critical condition was found to be 12.64 ± 5.61 days. In 96% of the cases, the reason for hospitalization was a suspected systemic infection leading to organic disorders. Infection was the actual cause of the critical condition only in 48.5% of cases. The inpatient mortality rate was 31%; more than 70% of survivors continued anti-tumor therapy.

Conclusion. The need to determine the cause of organic disorders, which often result from causes other than infection or sepsis as it is currently understood, is among the factors complicating the management of cancer patients whose critical condition is due to drug-induced febrile neutropenia and organ failure. The availability of intensive care ensures high short-term survival and enables further use of appropriate anti-tumor treatment.

Keywords: febrile neutropenia, sepsis criteria, oncological emergencies, complications of anti-cancer therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Grigoriy S. Yunaev, Head of the Department of Critical and Intensive Care, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: garik_dr@mail.ru

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, Leading Research Associate, Department of Critical and Intensive Care, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Собственные исследования

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. PMID: 30207593.
2. ВОЗ. Рак. Основные факты. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения 15.08.2019). [WHO. Cancer. Key facts. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 15.08.2019)].
3. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K., Rapoport B., Maschmeyer G., Aapro M., Herrstedt J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl 5): v111–v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 Suppl 1: S32–7. DOI: 10.1086/383050. PMID: 15250018.
5. Rasmy A., Amal A., Fotih S., Selwi W. Febrile neutropenia in cancer patient: epidemiology, microbiology, pathophysiology and management. *J Cancer Prev Curr Res.* 2016; 5 (3): 00165. DOI: 10.15406/jcpr.2016.05.00165.
6. Ozguler M. Febrile neutropenia: an approach as an infectious disease specialist. USA: Scientific Research Publishing, Inc.; 2015: 116. ISBN-13: 978–1618961204
7. Lyman G. H., Michels S. L., Reynolds M. W., Barron R., Tomic K. S., Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer.* 2010; 116 (23): 5555–63. DOI: 10.1002/cncr.25332. PMID: 20715160.
8. Швырев С.А., Зарубина Т.В. Информационные технологии в интенсивной терапии. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2016: 92. ISBN 978-5-903834-31-0. [Shvyrev S. L., Zarubina T. V. Information technology in ICU. M.: «Manager of health care»; 2016: 92. ISBN 978-5-903834-31-0. (In Russ.)].
9. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., Horton J., Davis T. E., McFadden E. T., Carbone P. P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5 (6): 649–55. PMID: 7165009.
10. CTCAE v5.0. 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (дата обращения 20.07.2019).
11. Vincent J. L., Moreno R., Takala J., Willatts S., de Mendonça A., Bruining H., Reinhart C. K., Suter P. M., Thijs L. G. The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction or failure. On behalf of the working group on sepsis related problems of the European society of Intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–10. PMID: 8844239.
12. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101 (6): 1644–55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.
13. Курмуков И.А., Кашия И.П., Обухова О.А., Пронина А.М., Юнаев Г.С. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA. *Трансляционная медицина.* 2017; 4 (2): 46–51. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51. [Kurmukov I. A., Kashia S. R., Obukhova O. A., Pronina A. M., Yunayev G. S. Primary diagnosis of sepsis in patients receiving medical treatment for oncological disease: comparison of SIRS and SOFA criteria. *Translational Medicine.* 2017; 4 (2): 46–51. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51. (In Russ.)].
14. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S. M., Vincent J. L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
15. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
16. BMJ Best Practice. Febrile neutropenia. 2019. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/950> (дата обращения 10.08.2019).
17. Taplitz R. A., Kennedy E. B., Bow E. J., Crews J., Gleason C., Hawley D. K., Langston A. A., Nastoupil L. J., Rajotte M., Rolston K., Strasfeld L., Flowers C. R. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (14): 1443–1453. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211. PMID: 29461916.
18. Flowers C. R., Seidenfeld J., Bow E. J., Karten C., Gleason C., Hawley D. K., Kuderer N. M., Langston A. A., Marr K. A., Rolston K. V., Ramsey S. D. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (6): 794–810. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8661. PMID: 23319691.

19. Kochanek M., Schalk E., von Bergwelt-Baildon M., Beutel G., Buchheidt D., Hentrich M., Henze L., Kiehl M., Liebrechts T., von Lilienfeld-Toal M., Classen A., Mellinghoff S., Penack O., Piepel C., Böll B. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2019; 98 (5): 1051–1069. DOI: 10.1007/s00277-019-03622-0. PMID: 30796468.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-38-47

Цитирование: Кайдарова Д.Р., Копп М.В., Мочалова А.С., Покровский В.С., Акимжанова Ж.М. Применение нового нутрицевтика для улучшения переносимости адъювантной химиотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):38–47

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО НУТРИЦЕВТИКА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.Р. Кайдарова¹, М.В. Копп², А.С. Мочалова³, В.С. Покровский⁴, Ж.М. Акимжанова⁵, Р.З. Абдрахманов¹, Е.В. Билан⁶, А.В. Бяхов⁷, С.Н. Гуров⁸, И.А. Королёва², С.С. Повага⁹, М.В. Райгородский¹⁰, Э.М. Сайдашева¹¹, Е.В. Шилова¹¹, Б.З. Джафарова¹¹, И.В. Турова¹¹, Ю.А. Петровская¹¹, Ф.И. Петровский¹¹

1. Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

2. Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

3. Клиническая больница МЕДСИ, Москва, Россия

4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

5. Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский онкологический центр» Управления здравоохранения города Алматы, Республика Казахстан

6. Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

7. ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова» ДЗМ, Москва, Россия

8. ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗМ, Москва, Россия

9. НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия

10. Медицинский центр ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

11. БУВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия.

Резюме:

Введение. Лечение злокачественных новообразований часто требует применения адъювантной химиотерапии (АХТ). В реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьезные проявления токсичности противоопухолевого лечения, достаточно высока. Таким образом, необходимость снижения токсичности терапии и сохранение интенсивности дозы химиопрепаратов являются актуальной задачей онкологии. Данная статья посвящена результатам исследования влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на переносимость АХТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 133 больных раком желудка IIB-IIIС или немелкоклеточным раком лёгких IIB-IIIА в возрасте 50–70 лет; 84 получали Онкоксин, 49 составили контрольную группу.

Результаты. Было установлено, что через две недели шансы больных, получавших Онкоксин, на значимое (безусловное) улучшение качества жизни (вопросник ESAS) были в два раза выше в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [95% ДИ 1,00–4,29]. К окончанию периода наблюдения (3 недели) в группе пациентов, использовавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (38,1 [95% ДИ 37,1–39,1] г/л и 35,5 [95% ДИ 33,9–37,0], $p = 0,03$, соответственно). Кроме этого, применение Онкоксина позволило существенно снизить печёночную токсичность АХТ.

Выводы. Данное исследование, проведённое в рамках существующей клинической практики, впервые показало высокую эффективность Онкоксина в улучшении качества жизни пациентов и снижении токсичности АХТ.

Ключевые слова: онкоксин, адъювантная химиотерапия, рак желудка, немелкоклеточный рак лёгких.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных новообразований часто требует применения химиотерапии (ХТ). Даже после радикальной резекции опухоли во многих случаях необходимо проведение адъювантной химиотерапии (АХТ), направленной на уничтожение потенциально оставшихся раковых клеток. Оптимальное дозирование химиотерапевтических

препаратов по-прежнему является предметом обсуждения. Хорошо известно, что относительная интенсивность дозы критически важна для увеличения безрецидивной и общей выживаемости при потенциально курабельных опухолях, таких как диффузная В-клеточная лимфома или герминогенные опухоли, однако в отношении адъювантной, риск-снижающей терапии, применяемой при раннем раке молочной железы, колоректальном раке, немелкоклеточном

раке лёгких и опухолях поджелудочной железы, принятие решения о назначении цитотоксических препаратов является непростой задачей, поскольку для части пациентов такая терапия может быть не нужна, и она сопровождается значительными, даже фатальными, побочными эффектами [1].

Несмотря на применение доз, которые рекомендуются на основании проведённых клинических исследований, в реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьёзные проявления токсичности противоопухолевого лечения, может быть значительно выше в сравнении с той, которая публикуется по данным рандомизированных исследований. Например, в ретроспективном исследовании (реальная практика) Lakhanpaletal частота фебрильной нейтропении при применении адъювантной терапии доцетаксел/циклофосамид при раке молочной железы составила 25% [2]. В то же время, в рамках клинического исследования Jonesetal это осложнение регистрировалось всего у 2,4% больных [3]. Плохая переносимость противоопухолевого лечения часто требует снижения дозы препаратов или преждевременного прекращения их приёма. При изучении оксалиплатина при колоректальном раке доля пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании, доходила до 31%, а уменьшение объёма терапии требовалось у 62% испытуемых [4,5]. Причиной снижения доз цитостатических препаратов и даже отмены терапии могут быть различные нежелательные явления: гематологическая токсичность, печёночная токсичность, почечная токсичность, тяжёлые мукозиты, снижение нутритивного статуса больного, нарастающая слабость.

Для сохранения эффективной интенсивности дозового режима необходимо использование всего арсенала средств сопроводительной терапии. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при проведении химиотерапии является актуальной задачей.

В ранее проведённых исследованиях было показано, что ряд аминокислот, микроэлементов, витаминов и биологически активных веществ могут снижать выраженность побочных эффектов химиотерапии, повышать аппетит и положительно влиять на частоту инфекционных осложнений. Так, например, применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшей частотой нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [6]. Эпигаллокатехинагаллат (ЭГКГ) — природный полифенол, который, благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного лучевой терапией или химиорадиотерапией [7,8]. Целью данного исследования была оценка влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на качество жизни пациентов и переносимость АХТ для подтверждения гипотезы о возможности его использования для сохранения эффективной интенсивности дозового режима. Онкоксин представляет собой раствор, содержащий ряд аминокислот, витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ. Ранее было показано,

что Онкоксин способен увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни, а также аппетит у больных с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [9] и эффективно снижать выраженность симптомов орального мукозита у пациентов, получающих химиотерапию, лучевую терапию или их сочетание [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое проспективное нерандомизированное постмаркетинговое исследование с оценкой влияния Онкоксина на качество жизни, уровень альбумина сыворотки, массу тела, показатели токсичности проводимого лечения у пациентов, получающих АХТ.

Использовались следующие критерии включения:

1. подписанное информированное согласие;
2. лица обоих полов в возрасте 50–70 лет;
3. рак желудка IIB–IIIC, немелкоклеточный рак лёгких IIB–IIIA;
4. проведённое ранее радикальное оперативное вмешательство и необходимость проведения АХТ;
5. 2-й и далее курс АХТ;
6. ИМТ ≥ 15 , альбумин крови 25–35 г/л;
7. состояние пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; беременность/кормление грудью, непереносимость какого-либо из компонентов Онкоксина; любое заболевание или состояние, которое делало интерпретацию полученных данных невозможной.

Оценивались следующие показатели: основной — доля пациентов, у которых в ходе исследования произошло снижение суммарного значения Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS, http://www.centralhpcnetwork.ca/hpc/HPC_docs/formsref/Russian.pdf) на 6 баллов и более (минимальное клинически значимое различие этого показателя, которое способен почувствовать любой пациент [11]); дополнительные — средние суммарные значения ESAS, его отдельных доменов. Вопросник ESAS представлял собой набор из 10 вопросов о симптомах и состоянии пациента и заполнялся самим пациентом. Для оценки применялась балльная шкала, где 0 баллов — отсутствие симптома или влияния болезни, 10 баллов — максимальная выраженность симптома или максимально негативное влияние болезни на состояние пациента [11]. По результатам заполнения вопросника рассчитывались следующие показатели: суммарное значение ESAS, а также отдельно значения эмоционального и физического доменов. Кроме того, проводилась оценка и сравнение выраженности отдельных симптомов болезни и её влияния на состояние пациента. Эмоциональный домен включал оценку двух симптомов: депрессии/грусти и тревоги/беспокойства; максимальное значение — 20 баллов. Физический домен состоял из оценки шести симптомов/состояний пациента: боли, сонливости, усталости, тошноты, аппетита, одышки;

Собственные исследования

максимальное значение — 60 баллов. Суммарное значение ESAS рассчитывалось как сумма баллов эмоционального домена, физического домена, а также ответа на вопрос о чувстве благополучия (общем самочувствии) и имело максимальное значение 90 баллов. Десятый вопрос («Другие проблемы») при расчёте суммарного значения ESAS и его отдельных доменов не учитывался.

Кроме того, оценивались концентрация альбумина сыворотки, масса тела. Пациенты с индексом массы тела <20 и/или уровнем альбумина сыворотки <30 г/л рассценивались как требующие нутритивной поддержки. Также оценивались показатели гематологической, печёночной токсичности по шкалам, приведенным в табл. 1. При приведении данных о токсичности АХТ использовалась средняя степень токсичности.

В ходе исследования в группе 1 пациенты в дополнение к АХТ и стандартной поддерживающей терапии получали в течение 20 дней Онкоксин по 25 мл дважды в день, в группе 2 — АХТ и стандартную поддерживающую терапию. Состояние пациентов оценивалось на основании данных, полученных во время трёх визитов пациентов к врачу. Визит 1 проводился в день начала одного из курсов АХТ (за исключением первого курса АХТ). Визит 2 проводился за 7±1 дней перед началом последующего курса АХТ, а визит 3 проводился в день начала этого курса АХТ. Таким образом, между визитами 1 и 3 проходило 21±3 дня. Пациенты распределялись в группы в соотношении 2/1. В группу 2 распределялись пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, но не желавшие использовать Онкоксин.

Онкоксин (производитель Catalysis, S. L., Испания, <https://www.catalysis.es/>, свидетельство о государственной регистрации № KZ. 16.01.97.003. Е. 000118.03.17 от 01.03.2017 г.) содержит следующие активные ингредиенты на 100 мл раствора: глицин — 2000 мг, глюкозамин — 2000 мг, яблочная кислота — 1200 мг, аргинин — 640 мг, цистеин — 204 мг, глицирризиновая кислота — 200 мг, аскорбиновая кислота — 120 мг, сульфат цинка — 80 мг, экстракт зелёного чая — 25 мг, кальция пантотенат — 12 мг, пиридоксин — 4 мг,

сульфат марганца — 4 мг, экстракт корицы — 3 мг, фолиевая кислота — 400 мкг, цианокобаламин — 2 мкг.

В зависимости от потребности пациенты могли получать любую поддерживающую терапию и нутритивную поддержку.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логина ДЗМ, протокол № 3/2017 от 17 апреля 2017 г. Период включения пациентов продолжался с сентября 2017 г. по май 2018 г. Исследование было зарегистрировано на clinicaltrials.gov под номером NCT03550482.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica10 (StatSoft, США). Расчет объёма выборки был основан на следующих исходных условиях:

1. доли больных, у которых к концу периода наблюдения произойдет улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию для любого пациента (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [11]), составят 50% в экспериментальной и 20% в контрольной группе (при среднем исходном суммарном значении ESAS 30 баллов);
2. соотношение испытуемых в группах: 2/1 (экспериментальная/контрольная);
3. ошибка первого рода (α) 0,05 и мощность не менее 0,9.

Исходя из этих условий, в экспериментальной группе надо было проанализировать данные 80 пациентов, в контрольной — 40. Принимая во внимание выбывание пациентов из групп в ходе исследования, было решено включить в экспериментальную группу 100 пациентов и в контрольную — 50.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При описании клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряжённости 2x2) использовался критерий χ^2 с по-

Таблица 1. Критерии степеней токсичности, использовавшиеся в исследовании

Показатель	Степени токсичности				
	0	1	2	3	4
Гемоглобин	Нормальное значение	≥ 100 г/л	80 — < 100 г/л	65 — < 80 г/л	< 65 г/л
Лейкоциты	Нормальное значение	$\geq 3,0 \times 10^9$ /л	2,0 — < 3,0 $\times 10^9$ /л	1,0 — < 2,0 $\times 10^9$ /л	< 1,0 $\times 10^9$ /л
Тромбоциты	Нормальное значение	$\geq 75,0 \times 10^9$ /л	50,0 — < 75,0 $\times 10^9$ /л	10,0 — < 50,0 $\times 10^9$ /л	< 10,0 $\times 10^9$ /л
Лимфоциты	Нормальное значение	$\geq 1,0 \times 10^9$ /л	0,5 — < 1,0 $\times 10^9$ /л	< 0,5 $\times 10^9$ /л	—
ЩФ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
АЛТ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
АСТ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
Билирубин	Нормальное значение	Увеличение до 1,5 раз	Увеличение >1,5 — до 3,0 раз	Увеличение >3,0 — до 10,0 раз	Увеличение >10,0 раз

правкой по Йетсу или 2-сторонний точный критерий Фишера. Для таблиц сопряжённости 2x2 рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ отношения шансов. Для сравнения количественных и полук количественных переменных в несвязанных выборках использовался U критерий Манна — Уитни, в попарно-связанных — критерий знаков. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 133 пациента; 84 получали Онкоксин, 49 составили контрольную группу. В табл. 2 представлена исходная клиническая характеристика испытуемых. Достоверных различий между сравниваемыми группами установлено не было. При раке желудка

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель		Онкоксин	Контроль	Значение p
N		84	49	
Немелкоклеточный рак лёгких, абс (%)		53 (63,1)	31 (63,3)	0,9
Рак желудка, абс (%)		31 (36,9)	18 (36,7)	0,9
Мужчины, абс (%)		50 (59,5)	33 (67,3)	0,5
Возраст, лет		59,0 ± 6,1	57,2 ± 5,2	0,1
Рост, см		167,5 ± 6,9	170,1 ± 6,5	0,1
Масса тела, кг		63,7 ± 10,7	67,5 ± 11,3	0,1
Индекс массы тела (мин-макс)		22,7 (15,9–32,4)	23,2 (17,9–31,7)	0,2
Альбумин сыворотки, г/л		34,5 ± 3,9	35,6 ± 5,0	0,2
ESAS, баллы	Эмоциональный домен ESAS	3,1 ± 3,6	3,0 ± 3,5	0,9
	Физический домен ESAS	16,6 ± 9,1	15,0 ± 7,4	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 ± 12,5	21,2 ± 11,0	0,4
Средняя степень гематологической и печёночной токсичности	Лейкоциты	0,03± 0,17	0,15± 0,37	0,3
	Тромбоциты	0	0,05± 0,22	0,7
	Гемоглобин	0,78± 0,71	1,00± 0,76	0,2
	Лимфоциты	0,12± 0,44	0,31± 0,61	0,2
	ЩФ	0,27± 0,54	0,18± 0,56	0,4
	АЛТ	0,09± 0,29	0,08± 0,27	0,9
	АСТ	0	0,05± 0,22	0,7
	Общий билирубин	0	0	

Таблица 3. Динамика данных вопросника ESAS, его доменов, а также отдельных симптомов (в отношении которых были установлены достоверные различия между сравниваемыми группами) в ходе исследования

ESAS, баллы		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 1	Эмоциональный домен ESAS	3,11 [2,32–3,90]	2,98 [1,96–4,00]	0,9
	Физический домен ESAS	16,64 [14,66–18,62]	15,00 [12,86–17,14]	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 [20,2–25,6]	21,2 [18,0–24,4]	0,4
Визит 2	Аппетит	1,75 [1,18–2,32]	3,55 [2,56–4,54]	0,002
	Общее самочувствие	2,15 [1,62–2,69]	3,02 [2,52–3,52]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	2,49 [1,81–3,16]	1,94 [0,90–2,98]	0,1
	Физический домен ESAS	11,31 [9,83–12,79]	13,49 [11,44–15,54]	0,1
	Суммарное значение ESAS	16,0 [13,7–18,2]	18,5 [15,5–21,4]	0,1
Визит 3	Аппетит	1,20 [0,79–1,61]	2,76 [2,06–3,46]	<0,001
	Усталость	1,56 [1,19–1,92]	2,85 [2,30–3,40]	<0,001
	Общее самочувствие	1,46 [1,05–1,87]	2,96 [2,45–3,46]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	1,65 [1,15–2,16]	1,85 [0,95–2,75]	0,8
	Физический домен ESAS	8,68 [7,49–9,87]	11,98 [10,17–13,79]	0,001
	Суммарное значение ESAS	11,8 [10,0–13,6]	16,8 [14,1–19,5]	<0,001

Собственные исследования

пациенты получали режим XELOX, при раке лёгких — паклитаксел+карбоплатин.

Основной изучавшийся показатель, суммарное значение вопросника ESAS, достоверно снизился в каждой группе ко второму визиту, однако статистически значимых различий между группами на этом этапе исследования установлено не было. Только на третьем визите у пациентов, получавших Онкоксин, качество жизни было значимо лучше, включая суммарное значение ESAS и физический домен, см. табл. 3.

Необходимо отметить, что уже ко второму визиту изменения значений ответов на отдельные вопросы были достоверно в пользу получавших Онкоксин. Это такие важные составляющие качества жизни, как аппетит и общее самочувствие. Дополнительно на третьем визите были установлены различия в выраженности усталости (табл. 2). Кроме этого, была проведена оценка доли больных, у которых на визитах 2 и 3 произошло улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию, которое способен почувствовать любой пациент (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [11]). На втором визите таких больных в группе использовавших Онкоксин было 52% в сравнении с 35% в контрольной группе, на третьем визите — 59% и 43%, соответственно. На втором визите шансы на улучшение (значимое и безусловное) качества жизни у пациентов, получавших Онкоксин, были в два раза выше в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [1,00–4,29]. К третьему визиту подобные различия уже были незначимы: ОШ = 1,89 [0,91–3,93].

Динамика массы тела и уровня сывороточного альбумина ко второму визиту была незначительной, различий между группами и внутри групп не установлено. К третьему визиту в группе больных, получавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (38,1 [37,1–39,1] г/л и 35,5 [33,9–37,0], $p = 0,03$,

Таблица 4. Отношения шансов сохранения и увеличения массы тела или уровня сывороточного альбумина при применении Онкоксина

Показатель	Этап исследования	ОШ	95% ДИ
Масса тела	Визит 2	2,74	1,32–5,67
	Визит 3	3,07	1,45–6,52
Альбумин сыворотки	Визит 2	4,20	1,96–8,98
	Визит 3	11,46	4,41–29,8

соответственно). При сравнении изменений массы тела от исходного значения выявлено значительное преимущество Онкоксина: падение массы тела ко второму визиту было менее выраженным, а к третьему визиту массу тела удалось восстановить (рис. 1а). Схожие результаты были получены при анализе изменений уровня сывороточного альбумина ко второму и третьему визитам (рис. 1б).

Необходимо отметить, что на протяжении исследования доли пациентов, у которых масса тела и уровень альбумина сыворотки оставались неизменными или увеличивались, были существенно выше в группе получавших Онкоксин (рис. 2). Об этом свидетельствуют и отношения шансов (табл. 4). Исходно в нутритивной поддержке нуждались 25% пациентов среди получавших Онкоксин и 29% в контрольной группе. К окончанию исследования доли таких больных составили 19% и 30%, соответственно, однако различие достоверным не было ($p = 0,19$).

При анализе токсичности проводимой терапии было установлено, что использование нутрицевтика Онкоксин приводит к её снижению по ряду показателей: гемоглобин и трансаминазы на втором визите и трансаминазы на третьем визите (табл. 5). По остальным лабораторным данным достоверных различий установлено не было. Обращают на себя внимание различия в долях пациентов

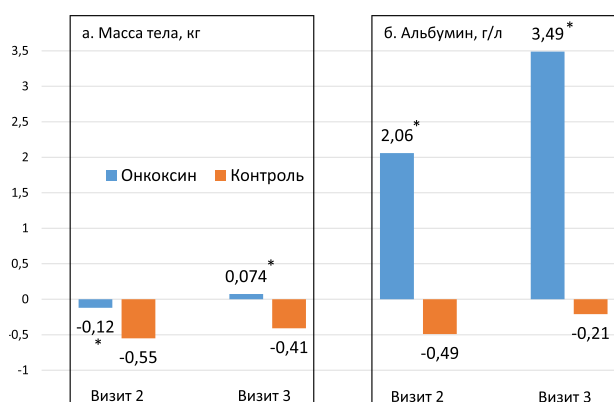


Рисунок 1. Динамика изменений от исходного показателя (визит 1) массы тела (а) и уровня сывороточного альбумина (б).

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

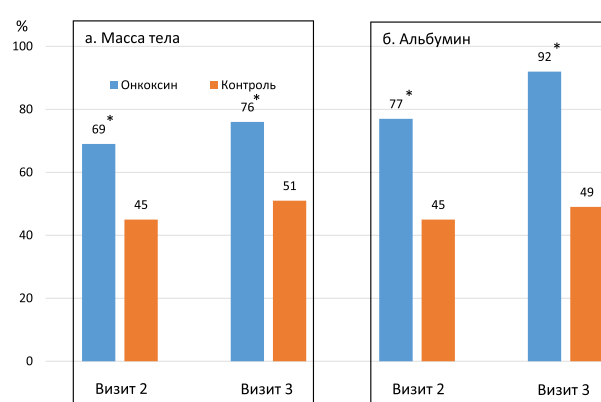


Рисунок 2. Доли пациентов, у которых масса тела (а) и уровень альбумина сыворотки (б) оставались неизменными или увеличивались.

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Таблица 5. Показатели токсичности с выявленными достоверными различиями между сравниваемыми группами

Показатель токсичности, средняя степень		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 2	Гемоглобин	0,36 [0,23–0,48]	0,87 [0,69–1,06]	<0,001
	АСТ	0,22 [0,12–0,33]	0,69 [0,48–0,90]	<0,001
	АЛТ	0,12 [0,04–0,20]	0,87 [0,61–1,13]	<0,001
Визит 3	АСТ	0,08 [0,01–0,15]	0,42 [0,25–0,59]	0,005
	АЛТ	0,08 [0,01–0,15]	0,50 [0,33–0,67]	<0,001

в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было впервые показано, что Онкоксин — нутрицевтик, содержащий аминокислоты, витамины, микроэлементы и ряд биологически активных макромолекул природного происхождения — способен улучшать качество жизни пациентов, предотвращать потерю массы тела, падение уровня альбумина, а также, что не менее значимо, снижать печёночную токсичность проводимой АХТ. Важной особенностью данного исследования стало то, что оно проводилось в условиях реальной клинической практики без модификации особенностей лечебной работы центров. Единственным исключением была необходимость заполнения вопросника ESAS пациен-

том. Никаких других специальных требований к центрам, принявшим участие в исследовании, не предъявлялось.

Качество жизни онкологических больных является одним из ключевых факторов, влияющих на отношение пациентов к проводимой терапии и определяющих возможность её проведения или продолжения. Качество жизни — это то, что человек ощущает самостоятельно, без учёта объективного состояния, данных инструментальных или лабораторных исследований и знаний сущности болезни. Именно поэтому показатели качества жизни так важны при оценке медицинского воздействия; они свидетельствуют о том, как больные относятся к собственному состоянию, и как это отношение меняется в связи с прогрессированием болезни или медицинским вмешательством.

Ранее было показано, что Онкоксин улучшает качество и продолжительность жизни, а также аппетит у пациентов с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [9]. Авторы сделали предположение, что это многокомпонентное средство выступает как нутриент и расширяет рацион питания, ликвидируя возможный дефицит отдельных его составляющих. Действительно, ряд компонентов Онкоксина может обладать таким эффектом. Так, цинк способен корректировать нарушения вкуса, возникающие, в том числе, при онкологических заболеваниях, а также стимулировать потребление пищи, что чрезвычайно актуально при развитии синдрома анорексии-кахексии [12]. До 35% пожилых людей в развитых странах имеют недостаточность этого микроэлемента [13], что характерно для рака лёгких, яичников [14], терапии опиоидами [15] и/или химиотерапии цисплатином [14]. Витамины также способны оказывать влияние на общее самочувствие пациентов, как, например, витамин B12 [16]. Ряд аминокислот, а именно аргинин и глицин, способен предотвращать потерю мышечной массы при онкологических заболеваниях [17,18]. Наиболее вероятным механизмом улучшения качества жизни при приёме Онкоксина, на взгляд авторов, является способность значительного числа его компонентов снижать выраженность системного воспаления. Это было показано для глицина [19], глюкозамина [20], эпигаллокатехина галлата [21], глицирризины [22], цинка [23].

Важным аспектом применения Онкоксина, продемонстрированным в данном исследовании, стала его способность снижать токсичность проводимой терапии. В проведённых ранее исследованиях была показана роль ряда компонентов этого нутрицевтика в уменьшении токсичности ксенобиотиков. Цистеин принимает участие в реметилировании метионина, уровень которого тесно связан с порогом проявлений химической токсичности за счёт вовлечённости этой аминокислоты в ряд антиоксидантных систем, включая глутатионовую [24]. Глицин способен снижать нефро- и гепатотоксичность лекарств и ряда токсических соединений [25], например, нефротоксичность циклоспорина А [26]. Предполагается, что благодаря угнетению высвобождения из клеток Купфера простагландина E2, глицин блокирует повреждение печени, вызванное этим препаратом [27]. Гепатопротективные свойства глицирризины хорошо известны и могут быть важны при

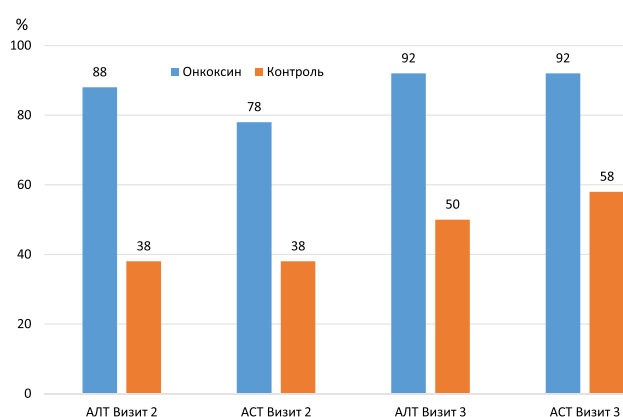


Рисунок 3. Доли пациентов (%) в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (для всех сравнений между группами $p < 0,05$).

Собственные исследования

токсическом поражении печени, вызванном химиотерапией. Эта особенность была показана у больных раком желудка. Установлено, что применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой, [6]). Ещё одним компонентом Онкоксина с клинически доказанным свойством влияния на токсичность противоопухолевого лечения является эпигаллокатехина галлат (ЭГКТ), основной полифенол экстракта зелёного чая, который обладает радиопротекторным и хемопротекторным действием. Благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, ЭГКТ оказался высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного радиотерапией или химио-радиотерапией [7,8].

Вероятно, в основе способности Онкоксина снижать токсичность АХТ лежат антиоксидантные и противовоспалительные свойства его составляющих. Антиоксидантная активность была показана и для других компонентов Онкоксина: цинка [13,23] и марганца [28].

Недостатком данного исследования является небольшой период наблюдения пациентов — между очередными курсами АХТ, т. е. около трёх недель, что не позволило оценить отсроченные эффекты Онкоксина.

ВЫВОДЫ

В ходе проведённого исследования было установлено, что использование многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин при приведении АХТ позволяет:

- на 16% увеличить долю пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни уже после 2-х недель применения;
- в два раза снизить выраженность нарушений аппетита;
- на 25% и 43% увеличить число больных, у которых не произошло снижения массы тела и уровня альбумина, соответственно;
- увеличить число испытуемых с отсутствием проявлений печёночной токсичности противоопухолевого лечения на 42% (по показателю АЛТ) и 34% (по АСТ).

Несмотря на то, что продемонстрированные результаты выглядят многообещающе, необходимо дальнейшее изучение многокомпонентных нутрицевтиков, таких как Онкоксин, для улучшения качества жизни и сохранения нутритивного статуса пациентов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Диляра Р. Кайдарова, д. м. н., профессор, врач-онколог высшей квалификационной категории, академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com

Михаил В. Копп, д. м. н., профессор кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: mvkopp@mail.ru

Анастасия С. Мочалова, к. м. н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Клиническая больница МЕДСИ, Москва, Россия, e-mail: denisovaas@mail.ru

Вадим С. Покровский, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой биохимии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

Жанна М. Акимжанова, онколог, отделение химиотерапии Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский онкологический центр» Управления здравоохранения города Алматы, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: zhanna3.2.85@mail.ru

Рамиль З. Абдрахманов, к. м. н., онколог, заведующий отделением химиотерапии № 2, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: ramil_78@inbox.ru

Евгений В. Билан, онколог, заместитель руководителя по онкологии Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: bilanew@okbhmao.ru

Антон В. Бяхов, онколог, отделение химиотерапии «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

Сергей Н. Гуров, к. м. н., онколог, заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: voryag080807@yandex.ru

Ирина А. Королёва, д. м. н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Светлана С. Повага, онколог, отделение химиотерапии Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия, e-mail: povaga1980@mail.ru

Максим В. Райгородский, онколог, Медицинский центр ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия, e-mail: air911@mail.ru

Элина М. Сайдашева, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: letka.96@mail.ru

Екатерина В. Шилова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: cat.shilova@yandex.ru

Бахалы З. Джафарова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: dzhafarova.bakhaly_23@mail.ru

Инна В. Турова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: begdusya@mail.ru

Юлия А. Петровская, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: ypetrovskaya@list.ru

Фёдор И. Петровский, д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: Fedor_petrovsky@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-38-47

For citation: Kaydarova D. R., Kopp M. V., Mochalova A. S., Pokrovsky V. S., Akimzhanova Zh. M. A new nutraceutical to improve tolerance of adjuvant chemotherapy. *Malignant Tumours*. 2019;9(3):38–47 (In Russ)

A NEW NUTRACEUTICAL TO IMPROVE TOLERANCE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

D.R. Kaydarova¹, M.V. Kopp², A.S. Mochalova³, V.S. Pokrovsky⁴, Zh.M. Akimzhanova⁵, R.Z. Abdrakhmanov¹, E.V. Bilan⁶, A.V. Byakhov⁷, S.N. Gurov⁸, I.A. Koroleva², S.S. Povaga⁹, M.V. Raygorodsky¹⁰, E.M. Saydasheva¹¹, E.V. Shilova¹¹, B.Z. Dzhaferova¹¹, I.V. Turova¹¹, Yu.A. Petrovskaya¹¹, F.I. Petrovsky¹¹

1. Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

2. «Reaviz» Medical University, Samara, Russia

3. MEDSI Clinical Hospital, Moscow, Russia

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

5. Unitary Enterprise Based on the Right of Economic Management «Almaty Oncology Center», Almaty Healthcare Department, Republic of Kazakhstan

6. «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

7. A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

8. Clinical Oncology Dispensary No. 1, Moscow, Russia

9. The Department Hospital at Smolensk Station of Open JSC «Russian Railways», Smolensk, Russia

10. Medical Center «EVIMED», Chelyabinsk, Russia

11. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Abstract:

Introduction. Treatment of malignant neoplasms often requires adjuvant chemotherapy (ACT). In real-life clinical practice, a high proportion of patients develop serious toxicities of anticancer therapy. Thus, the need to reduce treatment toxicity while maintaining the same dose levels of chemotherapeutic agents is a pressing challenge in oncology. This article presents the results of the study assessing the effects of the complex nutraceutical Oncocoxin on ACT tolerability.

Materials and methods. The study included 133 patients aged 50 to 70 years with stage IIB — IIIC gastric cancer or stage IIB — IIIA non-small-cell lung cancer; 84 patients received Oncocoxin, and 49 were in the control group.

Results. The study revealed that after two weeks, patients receiving Oncocoxin had a twice higher chance of significant (obvious) improvement in their quality of life (ESAS questionnaire) compared to the control group: OR 2.07 [95% CI 1.00 – 4.29]. By the end of the follow-up period (3 weeks), patients receiving Oncocoxin had a significantly higher albumin level compared to the control group (38.1 [95% CI 37.1 – 39.1] g/L and 35.5 [95% CI 33.9 – 37.0], $p = 0.03$, respectively). Moreover, the use of Oncocoxin allowed significant reducing ACT-related liver toxicity.

Собственные исследования

Conclusions. This study conducted within our current clinical practice showed for the first time a high efficacy of Oncoxin in improving the quality of life of patients and reducing ACT toxicity.

Key words: Oncoxin, adjuvant chemotherapy, gastric cancer, non-small-cell lung cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dilyara R. Kaydarova, MD, PhD, DSc, Prof, Oncologist of Highest Qualification Category, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com

Mikhail V. Kopp, MD, PhD, DSc, Professor of the Clinical Medicine Department, Reaviz Medical University, Samara, Russia, e-mail: mvkopp@mail.ru

Anastasia S. Mochalova, MD, PhD, Head of Anticancer Chemotherapy Department, MEDSI Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: denisovaas@mail.ru

Vadim S. Pokrovsky, MD, PhD, DSc, Prof, Head of Combination Tumor Therapy Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Head of Biochemistry Department of the Peoples» Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

Zhanna M. Akimzhanova, Oncologist, Chemotherapy Department, Unitary Enterprise Based on the Right of Economic Management «Almaty Oncology Center», Almaty Healthcare Department, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: zhanna3.2.85@mail.ru

Ramil Z. Abdrakhmanov, MD, PhD, Oncologist, Head of Chemotherapy Department No. 2, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: ramil_78@inbox.ru

Evgheni V. Bilan, Oncologist, Deputy Head of Oncology, Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: bilan@okbhmao.ru

Anton V. Byakhov, Oncologist, Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

Sergey N. Gurov, MD, PhD, Oncologist, Head of Chemotherapy Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1, Moscow, Russia, e-mail: voryag080807@yandex.ru

Irina A. Koroleva, MD, PhD, DSc, Professor of Clinical Medicine Department of Postgraduate Education, «Reaviz» Medical University, Samara, Russia, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Svetlana S. Povaga, Oncologist, Chemotherapy Department, Non-state Healthcare Institution «Department Hospital at Smolensk Station» of the open JSC «Russian Railways», Smolensk, Russia, e-mail: povaga1980@mail.ru

Maxim V. Raygorodsky, Oncologist, Medical Center «EVIMED», Chelyabinsk, Russia, e-mail: air911@mail.ru

Elina M. Saydasheva, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: letka.96@mail.ru

Ekaterina V. Shilova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: cat.shilova@yandex.ru

Bakhaly Z. Dzhaferova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: dzhaferova.bakhaly_23@mail.ru

Inna V. Turova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: begdusya@mail.ru

Yulia A. Petrovskaya, MD, PhD, Associate Professor, Head of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: ypetrovskaya@list.ru

Fedor I. Petrovsky, MD, PhD, DSc, Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: Fedor_petrovsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prasanna T., Beith J., Kao S., Boyer M., McNeil C.M. Dose modifications in adjuvant chemotherapy for solid organ malignancies: A systematic review of clinical trials // Asia Pac J ClinOncol. 2018. 14 (3). p. 125–133.
2. Lakhanpal S-H. Docetaxel and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: primary prophylaxis with g-CSF is required // Breast Cancer Manage. 2013. 2 (5). p. 367–374.

3. Jones S. E., Savin M. A., Holmes F. A., et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *J ClinOncol*. 2006. 24 (34). p. 5381–5387.
4. Haller D. G., Tabernero J., Maroun J., et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer // *J ClinOncol*. 2011. 29 (11). p. 1465–1471.
5. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N Engl J Med*. 2004. 350 (23). p. 2343–2351.
6. Yan Y., Mo Y., Zhang D. Magnesium isoglycyrrhizinate prevention of chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with gastrointestinal tumors // *ZhonghuaGanZang Bing ZaZhi*. 2015. 23 (3). p. 204–208.
7. Zhao H., Zhu W., Xie P., Li H., Zhang X., Sun X., Yu J., Xing L. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *RadiotherOncol*. 2014. 110 (1). p. 132–136.
8. Zhao H., Xie P., Li X., Zhu W., Sun X., Sun X., Chen X., Xing L., Yu J. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer // *RadiotherOncol*. 2015. 114 (3). p. 351–356.
9. Al-Mahtab M., Akbar S., Khan M., Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN (®), a dietary supplement // *Indian J Cancer*. 2015. 52 (3). p. 443–446.
10. Shumsky A., Bilan E., Sanz E., Petrovskiy F. Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis // *MolClinOncol*. 2019. 10 (4). p. 463–468.
11. Hui D., Shamieh O., Paiva C. E., et al. Minimal Clinically Important Difference in the Physical, Emotional, and Total Symptom Distress Scores of the Edmonton Symptom Assessment System // *J Pain Symptom Manage*. 2016. 51 (2). p. 262–269.
12. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders // *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013. 5 (1). p. 44–51.
13. Prasad A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elem Med Biol*. 2014. 28 (4). p. 357–363.
14. Sweeney J. D., Ziegler P., Pruet C., Spaulding M. B. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin // *Cancer*. 1989. 63 (11). p. 2093–2095.
15. Ciubotariu D., Ghiciuc C. M., Lupuoru C. E. Zinc involvement in opioid addiction and analgesia — should zinc supplementation be recommended for opioid treated persons? // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015. 4:10:29.
16. Weinstein S. J., Stolzenberg — Solomon R., et al. Dietary factors of one — carbon metabolism and prostate cancer risk // *Am J ClinNutr*. 2006. 84 (4). p. 929–935.
17. Buijs N., Luttikhof J., Houdijk A. P., van Leeuwen P. A. The role of a disturbed arginine/NO metabolism in the onset of cancer cachexia: a working hypothesis // *Curr Med Chem*. 2012. 19 (31). p. 5278–5286.
18. Ham D. J., Murphy K. T., Chee A., Lynch G. S. 1, Koopman R. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia // *ClinNutr*. 2014. 33 (3). p. 448–458.
19. Grotz M. R., Pape H. C., van Griensven M., Stalp M., Rohde F., Bock D., Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats // *Shock*. 2001. 16 (2). p. 116–121.
20. Kantor E. D., Lampe J. W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation // *J Altern Complement Med*. 2014. 20 (6). p. 479–485.
21. Dominiak K., McKinney J., Heilbrun L. K., Sarkar F. H. Critical need for clinical trials: an example of a pilot human intervention trial of a mixture of natural agents protecting lymphocytes against TNF-alpha induced activation of NF-kappaB // *Pharm Res*. 2010. 27 (6). p. 1061–1065.
22. Khan R., Khan A. Q., Lateef A., Rehman M. U., Tahir M., Ali F., Hamiza O. O., Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats // *PLoS One*. 2013. 8 (2). p. 56020.
23. Prasad A. S. Zinc: mechanisms of host defense // *JNutr*. 2007. 137 (5):1345–9.
24. Fukagawa N. K., Galbraith R. A. Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity // *J Nutr*. 2004. 134 (6 Suppl). p. 1569–1574.
25. Miller G. W., Lock E. A., Schnellmann R. G. Strychnine and glycine protect renal proximal tubules from various nephrotoxics and act in the late phase of necrotic cell injury // *ToxicolApplPharmacol*. 1994. 125 (2). p. 192–197.
26. Zhong Z., Li X., Yamashina S., von Frankenberg M., Enomoto N., Ikejima K., Kolinsky M., Raleigh J. A., Thurman R. G. Cyclosporin A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine // *J PharmacolExpTher*. 2001. 299 (3). p. 858–865.
27. Mauriz J. L., Matilla B., Culebras J. M., Gonzalez P., Gonzalez-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat // *Free RadicBiol Med*. 2001. 15.31 (10). p. 1236–1244.
28. Robbins D., Zhao Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention // *Antioxid Redox Signal*. 2014. 20 (10). p. 1628–1645.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-48-56

Цитирование: Саевец В.В., Таратонов А.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):48-56.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ПЭТ-КТ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В.В. Саевец¹, А.В. Таратонов¹, А.В. Привалов¹, А.В. Важенин¹, Е.А. Ульрих^{2,3}

1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Актуальность. Злокачественные опухоли яичников занимают 8 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Выживаемость больных раком яичников зависит от объема хирургического вмешательства и величины остаточной опухоли. В настоящее время при лечении злокачественных опухолей яичников принята «агрессивная» хирургическая тактика, направленная на удаление всех макроскопически определяемых опухолевых очагов с последующей региональной химиотерапией. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых, альтернативных методов лечения. Одним из таких методов является внедрение в клиническую практику внутрибрюшной гипертермической химиотерапии.

Цель исследования. Оценить эффективность гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после интервальных оптимальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. За период с января 2014 по февраль 2019 гг. проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Материалом для исследования послужили результаты лечения и наблюдения 61 пациентки с местнораспространенным раком яичников IIIA-C стадии. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Перед началом лечения всем пациенткам проводилось обследование, включающее ПЭТ-КТ, определение BRCA мутации. На первом этапе всем больным проведено 3 цикла неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–6 каждые 3 недели. На втором этапе была выполнена циторедуктивная операция, после чего все пациентки были разделены на 3 группы. Это был последовательный набор больных; в первую группу вошло 15 (24,6%) пациенток, которым проведена гипертермическая химиоперфузия (HIPEC) с препаратом паклитаксел 100 мг/м², во вторую — 20 (32,8%) больных с HIPEC препаратом цисплатин 100 мг/м², тогда как еще 26 пациенток (42,6%) оказались в группе контроля без проведения HIPEC. За конечную точку было взята выживаемость без прогрессирования как время от даты постановки диагноза до установления прогрессирования заболевания по данным объективных методов обследования.

Результаты исследования. Проанализированы результаты лечения после химиотерапии 1 линии с интервальным хирургическим лечением. Согласно критериям RESIST 1.1, в первой группе зарегистрирован полный ответ у 16 больных (45,7% случаев), частичный ответ у 12 (34,2%), стабилизация заболевания у 4 (11,4%), прогрессирование у 3 пациенток (8,5% случаев). Во второй группе полный ответ зафиксирован у 13 больных (50% случаев), частичный ответ — у 7 (26,9%), стабилизация — у 3 (11,5%) и прогрессирование также в 11,5% случаев.

Заключение. В настоящее время основным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни больных распространенными формами рака яичников, является выполнение полных циторедуктивных операций. Однако HIPEC с препаратом цисплатин, как дополнительная опция к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет обеспечить тенденцию к увеличению медианы продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: рак яичников, гипертермическая химиоперфузия, комплексное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичников занимают 8 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 220 тыс. новых случаев рака яичников и около 150 тыс. летальных исходов от данного заболевания среди опухолей женской репродуктивной системы [9]. Известно, что на момент установления диагноза злокачественной опухоли яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70% больных, так как распространение опухоли происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни [8]. В связи с этим стандартным методом лечения является выполнение максимально возможного удаления опухоли — циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, перитонэктомии и других вовлеченных в опухолевый процесс очагов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины. Исход операции зависит от объема остаточной опухоли, данный факт подтвержден большим количеством исследований. Так, в рандомизированном клиническом исследовании, представленном немецким ученым А. du Bois, полная циторедукция существенно увеличивает продолжительность жизни больной. Медиана продолжительности жизни пациенток после полной циторедукции составила 99,1 месяца по сравнению с 29,6 месяцами после субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций [19]. Данный факт диктует необходимость выполнения обширных вмешательств без оставления клинически видимой опухоли [1,2,4]. Однако, с учетом распространенности опухолевого процесса, не всегда возможно выполнить оптимальную циторедукцию на первом этапе, в связи с чем стандартным подходом в данной ситуации является проведение 3 циклов химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 5–6, с последующей оптимальной интервальной циторедуктивной операцией и 3 циклами консолидирующей лекарственной терапии по прежней схеме. Проведение более 3 циклов НАПХТ нецелесообразно, так как, согласно данным некоторых авторов, каждый последующий цикл лечения сокращает выживаемость пациенток в среднем на 4,1 месяца [6]. Однако результаты стандартного лечения не всегда достаточно эффективны, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. Одним из перспективных направлений в настоящее время является методика регионарного воздействия — гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC). При проведении внутрибрюшинной химиотерапии концентрация препаратов в брюшной полости и в плазме крови существенно различается из-за функционирования перитонеально-плазменного барьера, что обуславливает меньшую, в сравнении с системной химиотерапией, токсич-

ность, следовательно, позволяя дать большую дозу препарата с меньшими нежелательными явлениями, при этом сам факт повышения температуры до 42°C положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшинной химиотерапии благодаря увеличению глубины проникновения цитостатиков, модификации их фармакологических свойств и собственной противоопухолевой активности гипертермии [5]. На эффективность терапии также влияют время экспозиции, дозированное введение и способ доставки лекарственного препарата. Так, введение половины дозы митомицина С в первые 30 мин и по одной ее четверти на 30 и 60 мин, увеличивало накопление и цитотоксический эффект препарата [4]. Проведенная коллективом авторов из Санкт-Петербургского государственного университета имени Н.Н. Павлова серия экспериментов на биологических моделях показала, что концентрация цисплатина в брюшине растет с увеличением времени экспозиции препарата [5]. Существует две основные методики выполнения HIPEC — открытая и закрытая. В большинстве открытых методик используют расширение брюшной полости для увеличения объема перфузата и улучшения «омываемости» органов брюшной полости, что достигается различными методами. При этом открытый способ имеет свои недостатки, такие как потеря тепла через открытую лапаротомную рану, возможность утечки цитостатиков, риск для здоровья сотрудников, находящихся в операционной, и риск рецидива опухоли в месте соприкосновения расширителя с тканями. Перед закрытой перфузией брюшная полость после циторедукции зашивается, что предотвращает утечку цитостатика и потерю тепла в окружающую среду во время процедуры. Также эта техника дает возможность увеличить пенетрацию молекул лекарственного средства за счет увеличения внутрибрюшного давления. Приверженцы закрытого способа указывают на возможность равномерного распространения раствора в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии [1,2,4,5,8].

Чаще всего при HIPEC используются препараты платины (цисплатин, оксалиплатин), митомицин С, доксорубицин. Эти препараты обладают эффектом синергии совместно с гипертермией. Наиболее изученным и часто применяемым препаратом для проведения внутрибрюшной химиотерапии является цисплатин, который эффективен как в условиях гипертермии, так и в условиях нормальных температур, и хорошо зарекомендовал себя в лечении канцероматоза при раке яичников, желудка и мезотелиомы брюшины. Оксалиплатин, в отличие от цисплатина и митомицина С, нестабилен в растворах хлорида натрия и поэтому используется преимущественно в растворах глюкозы, что может приводить к выраженной гипергликемии и электролитным расстройствам в процессе проведения внутрибрюшинной химиотерапии. Доксорубицин обладает большей молекулярной массой по сравнению с другими препаратами, что объясняет его пролонгированный эффект в тканях брюшины ввиду более медленного выведения, а при его внутри-

Собственные исследования

брюшном применении он не обладает кардиотоксичностью в отличие от внутривенного введения [4].

До сих пор нет единого протокола проведения HIPEC, разные клиники проводят эту процедуру, используя разные препараты, режимы дозирования и методики. Это несколько затрудняет внедрение HIPEC в более широкую клиническую практику и усложняет анализ небольших моноцентровых исследований [12].

Анализ исследований, посвященных HIPEC у пациенток с III A-C стадией эпителиального рака яичников, показал, что HIPEC имеет сопоставимую токсичность с таковой при сочетании оптимальной циторедуктивной операции и системной химиотерапии, однако дает выигрыш как по времени до прогрессирования, так и по медиане общей выживаемости [15,16].

Имеются данные о купировании асцита, ассоциированного с диссеминацией злокачественного новообразования по брюшине путем использования HIPEC, что делает эту методику интересной не только в плане попытки радикального лечения, но, возможно, и как варианта симптоматической терапии [1].

Таким образом, гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия, как этап комплексного лечения, может проводиться в послеоперационном периоде после выполненной оптимальной циторедукции.

Цель исследования

Оценить эффективность гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после интервальных оптимальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы

С января 2014 года по февраль 2019 года нами проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 61 пациенткой с установленным диагнозом рака яичников IIIA-C стадии. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Перед началом лечения всем пациенткам проводилось обследование, включающее ПЭТ-КТ. На первом этапе все больные получили 3 цикла НАПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5–6, 21-дневный цикл. Проведение 3 циклов НАПХТ было обусловлено распространенностью опухолевого процесса и невозможностью выполнить оптимальную циторедук-

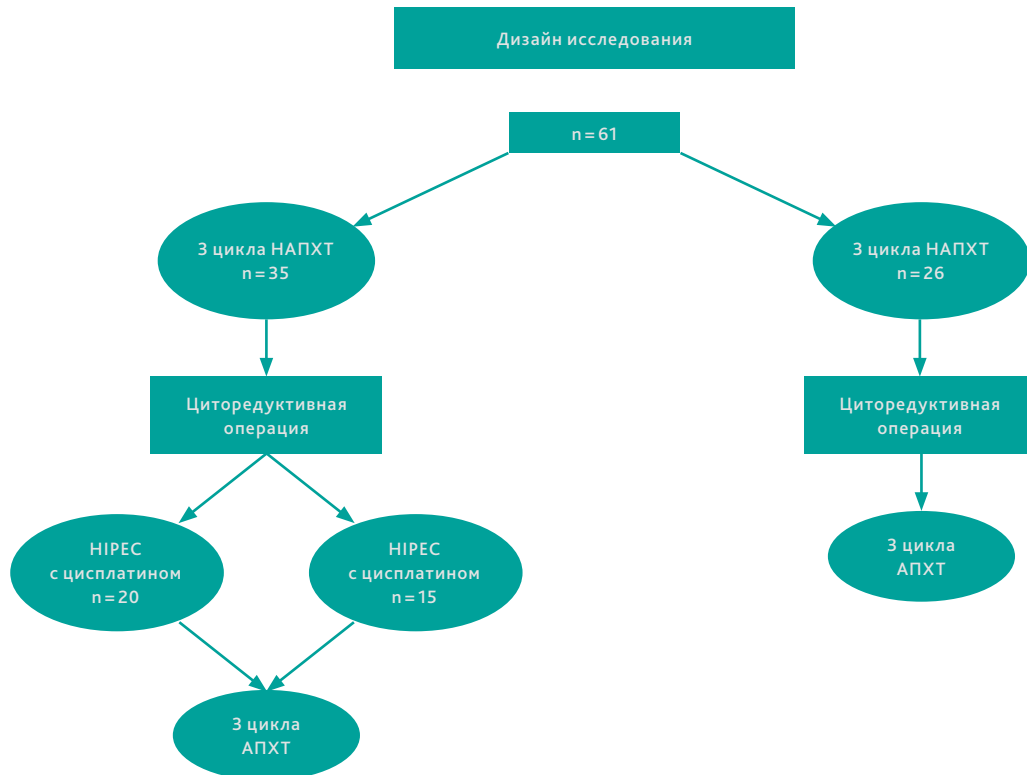


Рисунок 1. Общий дизайн исследования.

ХТ — химиотерапия;

HIPEC — гипертермическая химиоперфузия.

Таблица 1. Распределение по возрасту и стадиям

	Группа 1, n=35			Группа 2, n=26		
	29–35 лет	35–45 лет	45–65 лет	29–35 лет	35–45 лет	45–65 лет
IIIA стадия	4 (11,4%)	12 (34,2%)	10 (28,5%)	1 (3,8%)	11 (42%)	8 (30,7%)
IIIB стадия	0	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0	1 (3,8%)	0
IIIC стадия	1 (2,8%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0	3 (11,5%)	3 (11,5%)

тивную операцию на первом этапе. На втором этапе всем пациенткам произведена максимальная циторедукция, а на третьем — 3 цикла адъювантной ПХТ по прежней схеме. Все больные в общей сложности получили 6 циклов противоопухолевой лекарственной терапии с интервалом 21 день.

В зависимости от проведенного лечения все пациентки были разделены на 3 группы (рис. 1).

В первую группу включены 35 (57,4%) пациенток, которым проведена HIPEC с паклитаксолом 100 мг/м² или цисплатином 100 мг/м², в послеоперационном периоде стандартная лекарственная терапия проведена через 12–14 дней по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6. Во второй группе оказались 26 (42,6%) пациенток в качестве группы контроля (без HIPEC), в данной группе адъювантная химиотерапия начата на 11–13 сутки после операции. Перфузия проводилась по закрытой методике на аппарате PerformerHT (Rand) с объемной скоростью 1000 мл в минуту в течение 60 минут по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенного в 7000 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия химиопрепарата в условиях гипертермии при температуре 42° С.

Возраст пациенток варьировал от 29 до 65 лет, медиана возраста составила 41,2 лет. Соматический статус на момент лечения — ECOG 0–1. Распределение по возрасту и стадиям представлено в табл. 1.

Степень дифференцировки опухоли определялась после диагностической лапароскопии. Распределение по степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 2.

Всем пациенткам на первом этапе проведено 3 цикла химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6. Следующим этапом выполнялось хирургическое лечение.

В исследуемой группе с HIPEC у 25 больных из 35 (71,4%) при лапаротомии был диагностирован рак яичников IIIA стадии, и индекс перитонеального канцероматоза (PCI —

peritoneal cancer index) не превышал 10. Опухоль была ограничена пределами малого таза, а при микроскопическом исследовании выявлены перитонеальные метастазы за пределами малого таза. Этим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника, у 5 больных выполнялась перитонеумэктомия малого таза.

У 9 из 35 (25,7%) больных, при лапаротомии установлена IIIC стадия процесса; размер перитонеальных метастазов составлял более 2 см в диаметре при выраженном канцероматозе париетальной и висцеральной брюшины; при этом операции выполнялись в оптимальном объеме. У этой категории больных распространенность процесса оказалась наиболее вариабельной при одной и той же стадии. Таким образом, объем операции варьировал от стандартной экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника до обширных по своему объему и травматичности операций (расширенных при поражении забрюшинных лимфатических узлов и комбинированных операций при инвазии опухолей в соседние или отдаленные органы и структуры в пределах брюшной полости: удаление метастазов в Дугласовом пространстве с формированием противоестественного ануса, холецистэктомия, аппендэктомия, удаление метастазов с серозной оболочки прямой кишки, операция Гартмана), а PCI колебался от 18 до 30. Всем этим больным выполнялась частичная или полная перитонеумэктомия.

У двух больных злокачественный процесс представлял собой опухолевый конгломерат с инфильтративным ростом, при котором удалось выполнить только неоптимальную циторедукцию, поскольку инфильтративный рост по брюшине захватывал практически все зоны, большой и малый сальник, толстый и тонкий кишечник (PCI — 100).

Полноту циторедукции оценивали интраоперационно, в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза. В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ, в дан-

Таблица 2. Распределение по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Группа 1, n=35	Группа 2, n=26
G1	19 (54,2%)	16 (61%)
G2	10 (28,5%)	8 (30,7%)
G3	6 (17,1%)	2 (7,6%)

Таблица 3. Объем циторедукции

Циторедукция	Группа 1, n=35	Группа 2, n=26
Оптимальная	25 (71,4%)	20 (76,9%)
Субоптимальная	8 (22,8%)	4 (15,3%)
Неоптимальная	2 (5,7%)	2 (7,6%)

Собственные исследования

ной работе был использован индекс СС (Completeness of Cytorreduction — полнота циторедукции).

Полная (оптимальная) циторедукция СС1 означает, что имеются остаточные опухолевые очаги размерами менее 2,5 мм, при субоптимальной СС2 циторедукции очаги имеют размеры 2,5 мм — 2,5 см, при неоптимальной СС3 — более 2,5 см, либо наличием сливных нерезектабельных опухолевых очагов в любой части брюшной полости и малого таза. Считается, что при СС1 размер опухолевых узлов не влияет на проникновение химиопрепарата при внутрибрюшной химиотерапии, поэтому при выполнении интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии циторедукцию в объеме СС1 расценивают как полную.

В исследуемой группе оптимальная циторедукция была достигнута у 25 пациенток, субоптимальная — у 8, и неоптимальная операция выполнена у 2 пациенток.

В группе контроля оптимальная циторедукция была достигнута у 20 пациенток, субоптимальная — у 4, неоптимальная операция выполнена у 2 пациенток. (см. табл. 3).

До начала лечения, а также после третьего и шестого циклов противоопухолевой лекарственной терапии пациенткам проводилось обследование, включающее КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или ПЭТ-КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль уровня маркера СА-125. После окончания специального лечения наблюдение проводилось с интервалом в три месяца в течение двух лет с данными УЗИ малого таза, брюшной полости, осмотра гинеколога, СА-125. При росте СА-125 выполнялось углубленное обследование, включающее КТ или ПЭТ — КТ.

У всех пациенток во время лечения токсических реакций III и IV степени не наблюдалось. Оценка производилась по шкале токсичности химиопрепаратов (NCI CTC).

Остальные побочные эффекты выявлялись нечасто, они приведены в табл. 4.

Большую часть нежелательных эффектов во всех группах больных составляли слабость I ст., анемия I ст., тошнота I ст. Статистически значимые различия побочных эффектов наблюдались во второй группе после проведения HIPEC с цисплатином — 25% против 7,6% в третьей группе и 0% в первой группе соответственно. Обращает на себя внима-

ние больший процент нефротоксичности в группе с HIPEC. Статистически значимых различий в развитии побочных эффектов, за исключением нефротоксичности, в группах не было, это объясняется использованием одинаковых схем химиотерапии и доз цитостатических средств. Вследствие токсических реакций, лечение прерывалось у пациенток на срок от 2 до 4 дней. После восстановления показателей крови и купирования токсических реакций до 1 степени лечение возобновлялось.

Специфическими осложнениями после проведения HIPEC был более длительный парез кишечника, нефротоксичность 1 степени.

Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании данных КТ и по маркеру СА-125 согласно критерию Rustin. Эффективность проводимого лечения оценивалась через 3 месяца. Критерии оценки включали следующее:

- частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%;
- полный ответ (Complete Response — CR) — исчезновение всех очагов; любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм;
- прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов.
- стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — все остальное.

Результаты исследования

Проанализированы результаты лечения после 6 циклов ПХТ с интервальным хирургическим лечением. Согласно критериям RESIST 1.1, в первой группе зарегистрирован полный ответ у 16 больных (45,7%), частичный ответ у 12 (34,2%) и стабилизация заболевания у 4 больных (11,4%), прогрессирование — у 3 (8,5%) пациенток.

Во второй группе полный ответ составил 50% случаев, частичный ответ — 26,9%, стабилизация — 3 (11,5%), прогрессирование у 3 (11,5%) соответственно.

Таблица 4. Характеристика нежелательных реакций после проведения специального лечения (6 циклов ПХТ)

Нежелательные реакции	Группа 1, n = 35		Группа 3, n = 26	
	абс.	%	абс.	%
Гранулоцитопения I ст.	11	63,3	11	42
Гранулоцитопения II ст.	6	36,6	6	23
Тошнота I ст.	13	76,6	8	30,7
Нефротоксичность II ст.	7	25	2	7,6
Слабость I ст.	22	66,6	14	53,8
Анемия I ст.	10	46	5	19,2
Алоpecia II ст.	35	100	26	100

Таблица 5. Общая и безрецидивная выживаемости в зависимости от стадии

	Группа 1, n=35		Группа 2, n=26		P
	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	
IIIA/B стадия	46 мес.	27 мес.	32 мес.	24 мес.	0,03
IIIC стадия	30 мес.	19 мес.	29 мес.	20 мес.	0,21

Общая и безрецидивная выживаемости в зависимости от стадии представлено в табл. 5.

Медиана общей выживаемости в первой группе 46 месяцев, во второй — 32 мес.

Анализ общей выживаемости представлен на рис. 2.

Дискуссия

Медиана продолжительности жизни была выше в группе с препаратом цисплатин, что, вероятно, связано с противоопухолевым действием цитостатика, который хорошо растворяется в воде, имеет низкую молекулярную массу, хорошо проходит через перитонельный барьер, в результате чего превышает пиковую концентрацию в брюшной полости в 20 раз по сравнению со стандартным внутривенным введением. Препарат цисплатин быстро пенетрирует в кровеносное русло, достигая максимальной системной концентрации. В отличие от группы HIPEC с препаратом паклитаксел, где медиана выживаемости ниже, что, вероятно, связано с действием препарата паклитаксел, который имеет большую молекулярную массу — 853 дальтон, плохо растворяется в воде и практически не проходит через перитонеальный барьер, и, следовательно, оказывает минимальное системное действие. В связи с выше сказанным, вероятно, стоит отказаться от внутрибрюшного введения препарата паклитаксел и продолжить исследование HIPEC с препаратом цисплатин при условии первичной оптимальной циторедукции у больных с распространёнными формами рака яичников.

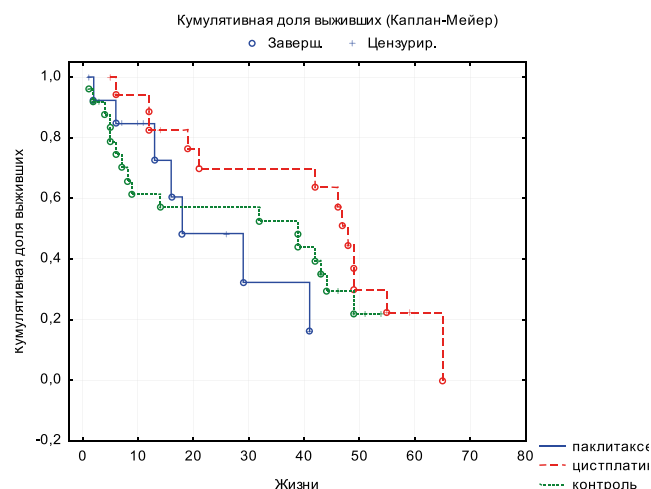


Рисунок 2. Общая выживаемость больных.

Заключение

В настоящее время основным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни больных распространенными формами рака яичников, является выполнение полных циторедуктивных операций. Однако HIPEC с препаратом цисплатин, как дополнительная опция к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет обеспечить тенденцию к увеличению медианы продолжительности жизни больных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерия В. Саевец, к. м. н., врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: lalili2013@mail.ru

Алексей В. Таратонов, врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lex7402@yandex.ru

Алексей В. Привалов, д. м. н., заместитель главного врача по инновационной работе, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

Андрей В. Важенин, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: chelonco@mail.ru

Елена А. Ульрих, д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-48-56

For citation: Saevets V. V., Taratonov A. V., Privalov A. V., Vazhenin A. V., Chernova L. F. Current approaches to the treatment of advanced ovarian cancer using PET / CT-guided hyperthermic chemoperfusion. A clinical experience. Malignant Tumours. 2019;9(3):48–56 (In Russ)

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER USING PET / CT-GUIDED HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION. A CLINICAL EXPERIENCE

V. V. Saevets¹, A. V. Taratonov¹, A. V. Privalov¹, A. V. Vazhenin¹, E. A. Ulrikh^{2, 3}

1. Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

2. National Medical Research Centre of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

3. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Background. Ovarian malignancies constitute the 8th most common cancer in women with regard to morbidity and the 6th most common with regard to mortality. Survival of patients with ovarian cancer depends on the type of surgery and the size of the residual tumour. An «aggressive» surgical approach is currently adopted in the treatment of ovarian malignancies, which is aimed at removing all visible tumour lesions and subsequent regional chemotherapy. However, outcomes of treatment remain unsatisfactory, which indicates a need for a search for new, alternative treatment methods. Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion is one of such methods being introduced into clinical practice.

Purpose. To evaluate the effectiveness of hyperthermic chemoperfusion in complex therapy regimens for patients with advanced ovarian cancer after optimal interval surgery.

Materials and methods. A retrospective, single-centre, non-randomized study was conducted at the State Budgetary Institution of Health Care Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine from January 2014 to February 2019. The study material included data from an observation of 61 patients diagnosed with ovarian cancer stage IIIA–C. Tumours were staged according to the FIGO / TNM classification (2009). Prior to initiation of therapy, all patients underwent an examination that included PET / CT and BRCA mutation testing. At the first stage, all subjects received 3 cycles of neoadjuvant combination chemotherapy (NACCT) according to the following regimen: paclitaxel 175 mg / m² and carboplatin AUC 5–6 every 3 weeks.

At the second stage, all patients had cytoreductive surgery and then were divided into 3 groups. Study enrollment was sequential: Group 1 consisted of 15 subjects (24.6%) who were treated with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with paclitaxel 100 mg / m², Group 2 included 20 patients (32.8%) receiving HIPEC with cisplatin 100 mg / m², and Group 3 was composed of 26 control patients (42.6%) who had no HIPEC. Progression-free survival, i. e., the time from the date of diagnosis to disease progression as established using objective methods, was used as the study endpoint.

Study results. Treatment outcomes after first-line chemotherapy with interval surgery were analyzed. According to the RESIST 1.1 criteria, in Group 1 16 patients (45.7%) had complete response, 12 subjects (34.2%) had partial response, 4 patients (11.4%) had disease stabilization, while disease progression was observed in 3 cases (8.5%). In Group 2, complete response, partial response, disease stabilization, and progression were observed in 13 (50%), 7 (26.9%), 3 (11.5%), and 3 (11.5%) cases, respectively.

Key words: ovarian cancer, hyperthermic chemoperfusion, complex treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriya V. Saevets, MD, PhD, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Teaching Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lalili2013@mail.ru

Aleksey V. Taratunov, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lex7402@yandex.ru

Aleksey V. Privalov, MD, PhD, DSc, Deputy Physician-in-Chief for Innovation, Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

Andrey V. Vazhenin, MD, PhD, DSc, Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Physician-in-Chief, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: chelonco@mail.ru

Elena A. Ulrikh, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Highest Category Physician, Department of Gynaecological Oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Гусейнов К. Д., Беляев А. М., Сенчик К. Ю., Максимов С. Я., Урманчеева А. Ф., Гафтон Г. И., Микая Н. А., Беляева О. А., Киреева Г. С., Городнова Т. В., Матвеева Н. С. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в лечении рецидивов рака яичника. Вопросы онкологии. 2014; 60 (3): 343 – 347.
2. Захаренко А. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Зайцев Д. А., Тен О. А., Натха А. С., Рыбальченко А. С., Купенская Т. В., Вовин К. Н., Багненко С. Ф. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2018; (64): 266 – 271.
3. Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Вовин К. Н., Натха А. С., Рыбальченко В. А. Современная стратегия лечения больных с канцероматозом брюшины. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2017;24 (4): 7 – 12. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12>
4. Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Натха А. С., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Рыбальченко В. А. Внутрибрюшинная химиотерапия — современное видение проблемы. Вопросы онкологии. 2017; 63 (5): 707 – 712.
5. Захаренко А. А., Натха А. С., Трушин А. А., Беляев М. А., Тен О. А., Зайцев Д. А., Данилов И. Н., Вовин К. Н. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия — новый эффективный способ лечения канцероматоза брюшины. (Обзор литературы). Биомедицинский журнал. 2015; (16):834 – 849.
6. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) [Текст] / Танделов Р. К., Сельчук В. Ю., Морхов К. Ю. // Современная онкология: Журнал кафедры онкологии РМА ПО для непрерывного последилового образования. — 2018. — т. 20, № 1. — С. 5 – 10
7. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — илл. — 250 с.
8. Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., Черемисов В. В., Колобаев И. В., Чайка А. В., Соболев Д. Д., Королева Л. А. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) — инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2016;3 (2):22 – 30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
9. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Красильников С. Э., Максименко Т. А., Вознесенский В. И., Герасимов А. В., Астахов Д. А., Косый В. В., Нечаева О. Е. Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12 (1):85 – 93. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-85-93>
10. Степанов И. В., Падеров Ю. М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; (5):45 – 53.
11. Тюляндина А. С., Буйденко В. Ю., Жордания К. И., Паниченко И. В., Кузнецов В. В., Стенина М. Б., Тюляндина С. А. Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; (3):99 – 104. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-0-3-99-104>
12. Тюляндина А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: Авторефер. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2018.
13. Chiva L. M., Gonzalez-Martin A., A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2015, 136 (1), 130 – 135 (Jan).

Собственные исследования

14. Girshally R., Demtrüder C., nurettinAlbayrak, n. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // World J. surg. oncol. 2016; 14 (1). 253. 1–9.
15. Jewel A., McMahon M., Khabele D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Advanced Ovarian Cancer. 2018, 10 (9), 296; doi:10.3390/cancers10090296
16. Provencher D. M., Gallagher C. J., Parulekar W. R., Ledermann J. A., Armstrong D. K., Brundage M., Gourley C. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann. Oncol. 2018, 29, 431–438.
17. Van Driel W. J., Koole S. N., Sonke G. S. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N. Engl. J. Med. 2018, 378, 1363–1364.
18. du Bois A et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo -controlled gcig/engot -intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy ± nintedanib for advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2013; 23 (Suppl. 8). № 2
19. du Bois, A. Standard first -line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR12): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial / A. du Bois, G. Kristensen, I. Roy-Coquard et al. // Lancet Oncol. –2016. –17. –P. 78–89.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Гамаюнов С.В., Сафина С.З., Крейнина Ю.М., Тимофеев И.В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования IV фазы (VOLGA STUDY). Злокачественные опухоли. 2019;9(3):57-64

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ И ИММУНОТЕРАПИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ IV ФАЗЫ (VOLGA STUDY)

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², С.В. Гамаюнов³, С.З. Сафина⁴, Ю.М. Крейнина⁵, И.В. Тимофеев⁶

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия
2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США
3. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
4. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия
5. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия
6. Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

Резюме:

Введение. С внедрением таргетной терапии появились первые результаты исследований о возможном повышении чувствительности клеток почечно-клеточного рака (ПКР) к облучению при предварительном воздействии таргетными препаратами. Также данные ретроспективных наблюдений и описанные клинические случаи свидетельствуют о возможном противоопухолевом эффекте лучевой терапии в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы или чекпойнт-ингибиторами.

Цель исследования. Оценить безопасность и предварительную эффективность стереотаксической лучевой терапии (SBRT) у пациентов с экстракраниальными метастазами почечно-клеточного рака, получающих стандартную таргетную терапию или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

Пациенты и методы. В проспективное клиническое исследование IV фазы были включены 17 больных ПКР (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст — $54,5 \pm 22,5$ лет), которые получали лечение ингибиторами тирозинкиназы ($n=12$) или иммунотерапию ниволумабом ($n=5$). Исходное обследование включало компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, при котором выбирались 2 измеряемых метастатических очага (исследуемый и контрольный), стабильных на протяжении не менее 4 месяцев, расположенных в одном и том же органе. SBRT проводилась на исследуемые очаги, расположенные в следующих органах: легкие ($n=5$), кости ($n=4$), лимфоузлы ($n=4$), печень ($n=1$); одному пациенту производилось облучение первичной опухоли почки, а у двоих больных облучались рецидивные очаги в ложе удаленного органа. Эквивалентная доза (EQD) при $\alpha/\beta = 2,6$ для ПКР составила в среднем 114 Гр (40–276 Гр). Контрольные очаги оставались под наблюдением. Контрольное обследование (КТ с контрастированием и последующей оценкой размеров контрольного и исследуемого очагов в 3 измерениях) производилось не ранее чем через 2 месяца с момента окончания SBRT. Также выполнялась стандартная для лекарственной терапии оценка состояния других метастатических очагов по критериям RECIST 1.1.

Результаты. Средний период наблюдения составил 8 месяцев (от 3 до 18 месяцев). Из осложнений отмечены эзофагит 1 степени и кожная эритема. По данным контрольной КТ у 13 пациентов (76%) был зарегистрирован объективный ответ в облучаемых очагах: у 5 (29%) зафиксирована полная регрессия, а у 8 (47%) — частичный ответ, включая развитие абскопального эффекта у 1 больного. Размеры контрольных очагов оставались стабильными у большинства пациентов (16), хотя у одного больного в дальнейшем отмечен рост контрольного очага при частичном регрессе облученного метастаза. Различия в объективных ответах со стороны облученных и контрольных очагов, оцененным по среднему суммарному размеру до лечения и спустя минимум 2 месяца после SBRT, были статистически достоверны ($p < 0,01$), при этом наилучшие результаты (полный ответ) были получены при облучении в дозе не менее 10 Гр за фракцию ($p < 0,01$).

Выводы. SBRT при хорошей переносимости на фоне лечения таргетными препаратами или иммунотерапии позволяет эффективно воздействовать на экстракраниальные метастатические очаги почечно-клеточной карциномы, приводя к развитию как частичной, так и полной регрессии облученной опухоли у большинства пациентов.

Собственные исследования

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, стереотаксическая лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия

.....

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) входит в десятку наиболее распространенных опухолей человека в развитых странах с постоянно возрастающей заболеваемостью, в основном затрагивая популяцию в возрасте 60 лет и старше [1]. Стандартом лечения первичного ПКР была и остаётся радикальная нефрэктомия, однако не менее чем у 30% больных впоследствии возникают местные рецидивы, а у 30% в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы [2].

Исторически ПКР всегда считался одной из наиболее радиорезистентных опухолей человека. Предполагается, что наибольшую роль в развитии его радиорезистентности к конвенциональной лучевой терапии играют два основных механизма: собственная резистентность опухолевых клеток ПКР и факторы, связанные с опухолевым микроокружением [3, 4]. Опухоли с низким коэффициентом α/β , как ПКР, практически не чувствительны к малым дозам конвенционального облучения, поскольку обладают более выраженной способностью к репарации сублетальных повреждений молекулы ДНК, но при этом могут оказаться весьма чувствительными к высоким дозам за фракцию. В одном из крупных исследований по оценке молекулярно-генетических особенностей ПКР было показано, что данная опухоль не имеет мутаций генов, ответственных за репарацию ДНК [5]; это отчасти объясняет её нечувствительность не только к традиционной лучевой терапии, но и к стандартной химиотерапии.

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) на протяжении двух десятилетий после своего внедрения в практику приобрела колоссальную популярность в лечении больных с опухолями различных локализаций, в основном из-за возможности высокоточного концентрированного подведения больших доз ионизирующего излучения к ограниченному опухолевому очагу. SBRT стала логическим продолжением методологии стереотаксической радиохирургии интракраниальных метастазов различных опухолей (в том числе и ПКР), позволяющей достичь отличных показателей локального контроля вплоть до 90% [6]. В ряде исследований метод продемонстрировал высокую эффективность в лечении экстракраниальных метастазов ПКР, преимущественно в костях и легких [7, 8], но в отношении других локализаций очагов данные весьма ограничены, что не позволяет сделать заключение о его эффективности при облучении метастазов в лимфоузлах, печени и др.

Две группы современных терапевтических агентов — ингибиторы тирозинкиназы (TKI) и ингибиторы контрольных точек (IO) — продемонстрировали свою эффективность в лечении метастатического ПКР, однако их применение приводит к развитию полного ответа лишь у малого числа больных. Необходим поиск дополнительных вариантов

воздействия, разработка новых стратегий для повышения эффективности лечения, в частности, комбинация TKI и IO случаевой терапией, что могло бы повысить чувствительность опухолевых клеток ПКР к ионизирующему излучению по принципу биологической кооперации [9]. В этом аспекте весьма привлекательной выглядит возможность развития абскопального эффекта — системного эффекта локального воздействия (облучения), при котором регрессия опухолевых очагов происходит не только в облучаемой зоне, но и в отдалении от неё, что, как считается, происходит по причине запуска иммунных механизмов. Однако больше всего опасений вызывает возможная токсичность комбинации данных агентов с большими дозами облучения при SBRT. Проспективное клиническое исследование Ib фазы «Volga Study» было инициировано для определения безопасности и эффективности SBRT метастазов ПКР экстракраниальных локализаций в комбинации с TKI и IO в лечении больных метастатическим ПКР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет с метастатическим, гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР, получающие таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в стандартных режимах терапии, в стандартных нередуцированных дозах, со стабилизацией болезни или стабильным клиническим ответом в течение не менее 4 месяцев.

Исходное обследование включало компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, при котором выбирались 2 измеряемых метастатических очага, стабильных на протяжении не менее 4 месяцев, расположенных в одном и том же органе. Допускалось расположение очагов в легких, печени, лимфатических узлах, контралатеральной почке или в ложе ранее удаленной почки, надпочечнике, костях. Метастазы, находящиеся в других органах, не рассматривались как очаги для исследования. Один очаг определялся как контрольный, другой — как исследуемый, их размер не должен был быть менее 5 мм или более 5 см. Контрольный и исследуемый очаги были соизмеримы в объеме, что означало отсутствие разницы более чем на 20%.

Дизайн исследования

Нами проведено открытое проспективное мультицентрическое клиническое исследование Ib фазы. У пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась

Собственные исследования

SBRT на исследуемый очаг, тогда как контрольный очаг оставался под наблюдением. Доза облучения и количество фракций определялись индивидуально в зависимости от локализации метастаза и близости критических органов. Все ограничения по дозам на критических органах строго соблюдались в соответствии с предписаниями согласно критериев QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic, [10]) для SBRT.

Контрольное обследование (КТ с контрастированием и последующей оценкой размеров контрольного и исследуемого очагов в 3 измерениях) производилось не ранее чем через 2 месяца с момента окончания SBRT. Также выполнялась стандартная для лекарственной терапии оценка состояния метастатических очагов по критериям RECIST 1.1. Повторная оценка проводилась через каждые 2 месяца с момента окончания SBRT.

Цели исследования

Оценить безопасность и предварительную эффективность стереотаксической лучевой терапии (SBRT) у пациентов с экстракраниальными метастазами почечно-клеточного рака, получающих стандартную таргетную терапию или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Первичной конечной точкой исследования являлась частота любых осложнений лучевой терапии; оценка производилась в соответствии с критериями CTCAE V. 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Вторичные точки включали частоту объективных ответов, а также время до прогрессирования исследуемого очага в сравнении с контрольным очагом. Статистический анализ произведен с использованием IBM SPSS Statistics Base v. 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С ноября 2016 года в исследование были включены 17 больных ПКР (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст — 54,5 года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 6 пациентов был изначально диагностирован метастатический ПКР, у остальных 11 метастазы развились в различные сроки после радикальной нефрэктомии (от 6 месяцев до 5 лет). Двенадцати больным проводилось лечение ингибиторами тирозинкиназы, тогда как пятеро получали иммунотерапию ниволумабом.

SBRT проводилась на исследуемые очаги, расположенные в следующих органах: легкие (n=5), кости (n=4), лимфоузлы (n=4), печень (n=1); у одного пациента облучалась первичная опухоль почки, а у двоих больных — рецидивные очаги в ложе удаленного органа. Эквивалентная доза (EQD) при $\alpha/\beta = 2,6$ для ПКР составила в среднем 114 Гр (40–276 Гр).

Медиана наблюдения составила 8 месяцев (от 3 до 18). Все пациенты (100%) получили запланированный курс SBRT в полном объеме. Снижение дозы и изменения режимов

Таблица 1. Основные характеристики больных, включенных в исследование

Средний возраст, годы	54,5 ($\pm 27,5$)
Пол, абс. (%)	
Мужчины	14 (82)
Женщины	3 (18)
Статус по шкале Карновского $\geq 80\%$, n (%)	17 (100)
Локализация метастазов, n (%)	
Легкие	12 (71)
Лимфоузлы	9 (53)
Печень	5 (29)
Кости	5 (29)
Местный рецидив	3 (18)
Размер очага, см (медиана)	
Исследуемый	3,0
Контрольный	2,3
Разница	0,67
Предыдущее оперативное лечение, n (%)	
Радикальная нефрэктомия	12 (71)
Циторедуктивная нефрэктомия	4 (24)
Без операции	1 (5)
SBRT, n (%)	
Эквивалентная доза EQD ≥ 100 Гр	11 (65)
EQD ≤ 100 Гр	6 (35)
Системная терапия, n (%)	
Сунитиниб	6 (35)
Ниволумаб	5 (29)
Эверолимус	3 (18)
Ленватиниб+эверолимус	1 (6)
Темсиrolimus	1 (6)
Сорафениб	1 (6)

лекарственной терапии на фоне SBRT не потребовалось. Частота всех нежелательных явлений, связанных с облучением, оказалась низкой и составила 12%: у одного больного развился эзофагит 1 степени, у другого — кожная эритема. Других нежелательных явлений 1 степени, также как и осложнений 2 степени и выше отмечено не было.

Частота объективных ответов в исследуемых (облучаемых) очагах составила 76%, причем 29% (5/17) пациентов достигли полного ответа. У 47% (8/17) пациентов был зафиксирован частичный ответ, включая развитие абскопального эффекта у 1 (6%) больного. Отличий в частоте ответов у пациентов, получающих таргетную терапию или ниволумаб, не выявлено ($p=0,8$). Медиана продолжительности ответа со стороны исследуемых очагов не достигнута.

Частота объективных ответов в контрольных очагах составила 0%. Размеры контрольных очагов оставались стабильными у 16 из 17 пациентов (94%). У одного больного зафиксирован рост контрольного очага при частичном регрессе облученного метастаза.

Частота объективных ответов была достоверно выше в исследуемых очагах ($P<0,001$, рис. 1). Разница между средним изменением суммы диаметров исследуемых и контрольных очагов была также достоверной ($P=0,003$).

Собственные исследования

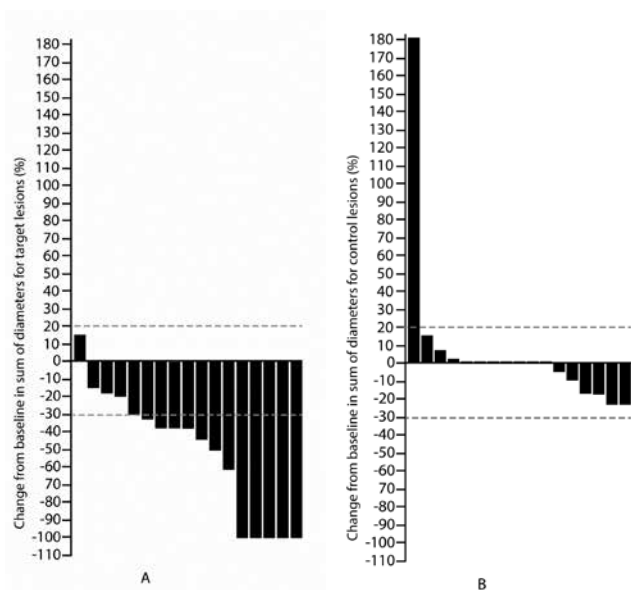


Рисунок 1. Частота объективных ответов в облученных (А) и контрольных (В) очагах после SBRT.

Не было замечено какой-либо зависимости эффекта облучения от локализации очага, при этом наилучшие результаты (полный ответ) были получены при облучении в дозе не менее 10 Гр за фракцию при эквивалентных дозах (EQD) свыше 100 Гр ($p < 0,01$).

Клинический случай № 1

Пациент К., мужчина 48 лет, был радикально прооперирован по поводу рака правой почки III стадии — T3aN0M0 в 2013 году. В марте 2014 были выявлены множественные метастазы в легких, медиастинальных лимфоузлах и ребрах. Пациент начал получать таргетную терапию: с мая по август 2014 — пазопаниб, с сентября 2014 по январь 2015 — сорафениб. С марта 2015 был переведен на эверолимус по причине отсутствия эффекта от лечения предыдущими препаратами; контрольные обследования демонстрировали стабилизацию процесса на протяжении последующих 2,5 лет. В октябре 2017 года пациент был включен в исследование; он получил SBRT (50 Гр за 5 фракций) на очаг в S2 правого легкого. Осложнений лечения, связанных с облучением, отмечено не было. Контрольная КТ грудной клетки показала стабильное состояние и исследуемого, и контрольного очагов, однако последующее обследование в марте 2018 выявило частичную регрессию не только облученного метастаза, но и практически всех очагов в лёгких и средостении вплоть до 50% от их предыдущего размера. Данные изменения были расценены как абскопальный эффект облучения.

Клинический случай № 2

Пациент Б., мужчина 49 лет, прошел через радикальную нефрэктомия по поводу рака правой почки II стадии — T2N0M0 в 2004 году. В сентябре 2005 года у него были

диагностированы множественные метастазы в легких. Пациенту проводилось локальное лечение (верхняя лобэктомия, радиочастотная абляция одного из очагов), а также иммунотерапия ронколейкином, реафероном с капецитабином. С марта 2012 года он начал получать эверолимус с последующей стабилизацией процесса. Пациент был включен в исследование в январе 2017 года и получил 5 последовательных фракций по 10 Гр на метастатический очаг в S10 правого лёгкого (рис. 2). Контрольная КТ грудной клетки через 2,5 месяца показала локальный фиброз без признаков опухоли (рис. 3), что было расценено как полный эффект. Контрольный очаг оставался в пределах прежних размеров.

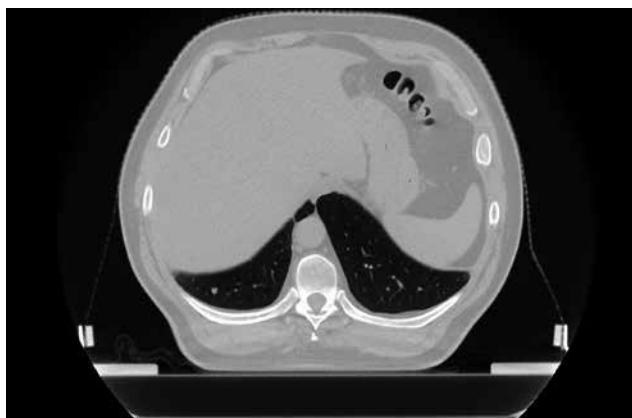


Рисунок 2. Метастатический очаг в нижней доле правого легкого до SBRT.

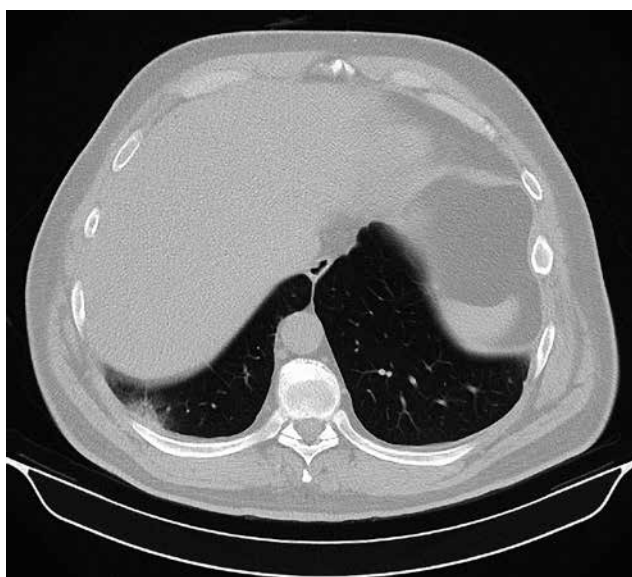


Рисунок 3. Облучённый очаг спустя 2,5 месяца после SBRT (50 Гр за 5 фракций). Локальный фиброз легочной ткани, прежний очаг не определяется.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКР традиционно считается радиорезистентной опухолью. Данные о различной чувствительности злокачественных опухолей человека появились с середины 1950х годов, а в публикации 1984 года Deacon et al. отнесли ПКР в группу наиболее радиорезистентных, вместе с меланомой, саркомой и глиобластомой [12]. Однако результаты доклинических исследований показали, что аблативные дозы излучения способны весьма эффективно воздействовать на клетки ПКР. Наиболее часто встречающиеся клеточные линии ПКР человека — Saki-1 и A498 — продемонстрировали низкий коэффициент α/β , предполагая более высокую чувствительность к большим дозам излучения за фракцию [13]. Снижение кривых выживаемости обеих клеточных линий было минимальным при дозах излучения от 0 до 6 Гр, но резкое экспоненциальное снижение выживаемости было отмечено при дозах, превышающих 6 Гр. В этом аспекте SBRT, технология, подразумевающая высокоточное подведение немалых доз излучения выглядит наиболее перспективно для действия как на первичную опухоль, так и на метастазы ПКР. Подобное воздействие индуцирует повреждение сосудов микроваскулярного русла, усиливая непосредственный цитотоксический эффект больших доз лучевой терапии. ПКР является высоко васкуляризированной опухолью, в развитии которой процесс ангиогенеза играет одну из ведущих ролей [14, 15]. Поэтому прямое массивное повреждение сосудов опухоли, с нарушением функции эндотелия и повышением проницаемости, с помощью SBRT может стать потенциально эффективным терапевтическим подходом в лечении больных с ПКР. Другие биологическим механизмы, отличные от более традиционной митотической гибели клетки вследствие двухнитевых повреждений молекулы ДНК, могут играть роль в повышении чувствительности ПКР к большим дозам излучения за одну фракцию. Одним из них является активация кислотного сфингомиелиназного фермента клеточных мембран эндотелия при однократной дозе 15–20 Гр, что приводит к повышению продукции керамидов и активации апоптоза [16].

Логика комбинирования лучевой терапии, в частности, SBRT, с таргетными и иммунопрепаратами была описана многими исследователями [9, 17]. Сунитиниб, один из наиболее изученных в лечении ПКР TKIs, как полагают, способен потенцировать ответ на облучение, повышая радиочувствительность путем нормализации микроокружения опухоли, а также снижая уровень миелоидных супрессорных клеток (MDSCs) и регуляторных Т-клеток (Tregs). Сорафениб, несмотря на ряд иммуносупрессивных свойств, также уменьшает количество Tregs и подавляет ингибирование клеток-киллеров, стимулируя тем самым иммунные эффекты. Пазопаниб, один из недавних TKIs, в комбинации с лучевой терапией действует подобно сунитинибу. Ингибиторы mTOR, такие как темсиролимус или эверолимус, усиливая активацию CD8+ Т-лимфоцитов, вместе с облучением в еще большей степени стимулируют иммунные реакции.

Наибольшее внимание привлекает сочетание лучевой терапии с иммунопрепаратами при ПКР, поскольку эта опухоль представляется одной из наиболее иммуногенных. Ответ, полученный в очагах, расположенных в отдалении от облучаемой зоны, известный как абскопальный эффект, представляет огромный интерес и описан при метастазах ПКР разными авторами [18, 19]. Доклинические и первые клинические данные предполагают иммуноопосредованный характер подобного эффекта. Однако клинических исследований, демонстрирующих безопасность комбинации стереотаксического облучения и таргетной терапии и иммунотерапии, а также её эффективность, крайне мало, первые данные лишь начали появляться в публикациях.

В нашем исследовании мы продемонстрировали высокую толерантность экстракраниальной SBRT в комбинации с таргетными агентами и иммунопрепаратами. Токсичность была низкой, отмечена лишь у 2 из 17 больных, не выходя за рамки I степени, что стимулирует более широкое применение данного метода у больных с метастазами ПКР любых локализаций при условии соблюдения ограничений по дозам на критических органах [10].

Добавление SBRT к системному лечению, как метода высокоточного направленного локального воздействия, приводило к быстрому ответу со стороны облучаемого метастаза у большинства пациентов (у 13 из 17 больных наблюдался полный или частичный регресс при контрольном КТ обследовании), тогда как контрольные очаги оставались неизменными на фоне продолжающейся терапии. Однозначной зависимости эффекта облучения от подведенной дозы мы не наблюдали, хотя наиболее часто полный клинический регресс в облученном очаге фиксировался при разовых дозах более 10 Гр за фракцию (при EQD $\geq$ 100 Гр) — у 4 из 5 больных. Учитывая тот факт, что и при меньших дозах облучения на фоне приема таргетных препаратов у большинства больных отмечена регрессия очагов либо их стабилизация с тенденцией к дальнейшему уменьшению, стремление выдать именно аблативные дозы, возможно, не должно быть преобладающим. Есть основания полагать, что в комбинации SBRT с иммунотерапией именно небольшие дозы излучения при их фракционированном подведении будут иметь наибольшее значение. Vanpouille-Box et al. в доклиническом исследовании 2017 года оценили роль экзонуклеазы Trex1, ответственной за быструю элиминацию обломков ДНК в цитозоле, чья экспрессия индуцируется большими дозами ионизирующего излучения (12 Гр и выше) во многих клетках со снижением, таким образом, их иммуногенности [20]. При фракционированном облучении в дозах ниже порога индукции Trex1 усиливается продукция интерферона- β , что приводит к накоплению и активации дендритных клеток, необходимых для стимулирования CD8+ Т-лимфоцитов, потенцирующих абскопальный эффект, особенно в присутствии ингибиторов контрольных точек. Авторы делают вывод, что Trex1 является одним из базовых регуляторов радиационно-индуцированного иммунного ответа, и будущие исследования продемонстрируют, какие дозы и режимы

Собственные исследования

фракционирования лучевой терапии окажутся наиболее эффективными в комбинации с чекпойнт-ингибиторами в плане развития абскопального эффекта. В нашем исследовании фракционированное облучение одного из множественных метастазов в лёгких у пациента после 2,5 лет стабилизации потенцировало частичную регрессию многих других очагов, не только в лёгких, но и в лимфоузлах средостения, что было расценено как проявление абскопального эффекта. Это еще раз подтверждает, что и пациенты с множественными метастазами ПКР, получающие адекватное системное лечение современными терапевтическими агентами, могут быть весьма перспективными кандидатами для локального воздействия, что, возможно, даст им еще один хороший шанс на пролонгирование жизни.

ВЫВОДЫ

SBRT при хорошей переносимости на фоне лечения таргетными препаратами или иммунотерапии позволяет эффективно воздействовать на экстракраниальные метастатические очаги почечно-клеточной карциномы, приводя к развитию как частичной, так и полной регрессии облученной опухоли у большинства пациентов. Возможно, комбинация двух методов позволит добиваться позитивного ответа не только при подведении аблативных доз излучения, но и при меньших дозах в случае сочетания с новыми терапевтическими агентами. Подобный подход должен быть исследован на большем количестве пациентов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и радиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Тимур В. Митин, д. м. н., отделение радиационной медицины, Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

Сергей В. Гамаюнов, к. м. н., хирург-онколог, заведующий отделением лучевого и хирургического методов лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Суфия З. Сафина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия

Юлия М. Крейнина, д. м. н., врач-онколог, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химио-лучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России, Москва, Россия

Илья В. Тимофеев, директор Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Gamayunov S. V., Safina S. Z., Kreinina Yu. M., Tsimafeyev I. V. Phase 1b multicenter study of the safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for extracranial renal cell carcinoma metastases in combination with tyrosine kinase inhibitors or checkpoint inhibitors (VOLGA STUDY). *Malignant Tumours*. 2019;9(3):57-64 (In Russ)

PHASE 1B MULTICENTER STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR EXTRACRANIAL RENAL CELL CARCINOMA METASTASES IN COMBINATION WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS OR CHECKPOINT INHIBITORS (VOLGA STUDY)

N. V. Dengina¹, T. Mitin², S. V. Gamayunov³, S. Z. Safina⁴, Yu. M. Kreinina⁵, I. V. Tsimafeyev⁶

1. *Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia*

2. *Oregon Health and Science University, Portland, USA*

3. *Medical Radiology Research Centre named after A. F. Tsyb — Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia*

4. *Republic Clinical Cancer Center, Kazan, Russia*

5. *Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russia*

6. *Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia*

Abstract:

Background. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) and checkpoint inhibitors (CI) have been established as effective treatment for mRCC, but only a minority of patients achieves complete response and additional strategies are necessary to improve the efficacy of these agents. We have designed a prospective phase 1b «Volga» study to determine the safety and efficacy of extracranial SBRT in patients with clear-cell mRCC.

Methods. Patients were included if they had stable disease for at least 4 months on TKI or CI. SBRT was delivered to an organ with multiple comparable lesions, where one lesion was in the treatment target (target lesion) and the other lesion was intentionally left untreated (control lesion). Dose of radiation and number of fractions were determined based on target lesion localization and the proximity of organs at risk. Response in both target and control lesions was scored using RECIST 1.1 criteria at least 2 months after completion of SBRT. Primary endpoint was the rate of adverse events of SBRT and secondary endpoints included the rate of reduction in target lesion size and time to progression of the first (target) and the second (control) lesions.

Results. 17 patients were enrolled since November 2016 (14 men and 3 women, median age — 54,5 years old, range 32–72), 6 of them initially were diagnosed with metastatic RCC and the reminders developed distant metastases within 6 months — 5 years since radical nephrectomy. Twelve patients received TKI and 5 received nivolumab. SBRT was delivered to lungs (n=5), bones (n=4), lymph nodes (n=4), liver (n=1), primary RCC (n=1), and locally recurrent RCC (n=2). Equivalent Dose (EQD) with alpha/beta ratio of 2.6 was 114 Gy (range, 40–276 Gy). With a median follow-up of 8 months (range, 3–18), cumulative rate of SBRT-related toxicity (grade 1) was 12% (n=2), consisting of esophagitis (n=1) and skin erythema (n=1). No grade 2 or higher toxicity was detected. Radiographic response in the target lesion was seen in 13 patients (76%), with complete response in 5 (29%) patients and partial response in 8 (47%) including abscopal effect in 1 patient. Control lesions remained stable in 16 patients. The difference between response in target and control lesions as judged by mean sizes of these lesions before and at 2 months after SBRT was statistically significant ($p<0.01$). Fraction size of equal to or greater than 10 Gy was associated with complete response in the target lesion ($p<0.01$).

Conclusion. Extracranial SBRT in patients with mRCC treated with TKI or CI is well tolerated and could be effective. This approach will be studied in an expanded cohort of patients.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, stereotactic body radiotherapy, targeted therapy, immunotherapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, assistant professor at the Oncology and Radiology Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Timur V. Mitin, MD, PhD, DSc, Radiation Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, USA

Sergey V. Gamayunov, MD, PhD, Oncology surgeon, Head Department of Thoracic Radiation Therapy and Surgery; Medical Radiology Research Centre named after A. F. Tsyb — Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia

Sufia Z. Safina, MD, PhD, Head of Medical Oncology Department, Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia,

Yulia M. Kreinina, MD, PhD, DSc, Oncologist, Leading Research Associate Laboratory of Innovative Technology in the Radiation Therapy and Chemo-Radiation Therapy of Malignancies, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russia

Ilya V. Tsimafeyeu, MD, Director of Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Tsimafeyeu I, Zolotareva T, Varlamov S, et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. ClinGenitourin Cancer. 2017 Dec;15 (6):e1069-e1072.
2. Eggen SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 2006;24:3101–3106.
3. Alongi F, Arcangeli S, Triggiani L, Mazzolai R, Buglione di Monale e Bastiac M, Fersinoa S, Baiguini A, Jereczek-Fossa BA, Magrini SM. Stereotactic ablative radiation therapy in renal cell carcinoma: From oligometastatic to localized disease. Critical Reviews in Oncology / Hematology 2017;117:48–56

Собственные исследования

4. Dengina N, Tsimafeyu I, Mitin T. Current role of radiotherapy for renal-cell carcinoma: review. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017;15 (2):183–187.
5. Cancer Genome Atlas Research Network, 2013. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43–49.
6. Kim WH, Kim DG, Han JH, Paek SH, Chung HT, Park CK., et al. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82 (5):1749–55.
7. Amini, A., Altoos, B., Bourlon, M. T., Bedrick, E., Bhatia, S., Kessler, E. R., et al. Local control rates of metastatic renal cell carcinoma (RCC) to the bone using stereotactic body radiation therapy: is RCC truly radioresistant? *Pract. Radiat. Oncol.* 2015;5 (6):e589 – e596.
8. Ranck, M. C., Golden, D. W., Corbin, K. S., Hasselle, M. D., Liauw, S. L., Stadler, W. M., et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013;36 (6):589–595.
9. De Wolf K, Vermaelen K, De Meerleer G, Lambrecht BN, Ost P. The potential of radiotherapy to enhance the efficacy of renal cell carcinoma therapy. *Oncoimmunology.* 2015 May 27;4 (10):e1042198.
10. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or Stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Advanced Drug Delivery Reviews* 2017;109:3–14.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Geogre S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813.
12. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiat Oncol* 1984;2 (4):317–323.
13. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer.* 1997;80 (12):2519–2528.
14. Garcia-Barros, M., Paris, F., Cordon-Cardo, C., Lyden, D., Rafii, S., Haimovitz-Friedman, A., et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300 (5622):1155–1159.
15. Qian, C. N., Huang, D., Wondergem, B., Teh, B. T. Complexity of tumor vasculature in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115 (10 Suppl): 2282–2289.
16. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P., et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15 (4):e170–7.
17. Park S, Kim KH, Rhee WJ, Lee J, Cho Y, Koom WS. Treatment outcome of radiation therapy and concurrent targeted molecular therapy in spinal metastasis from renal cell carcinoma. *Radiat Oncol J* 2016;34 (2):128–134.
18. Ishiyama H, Teh BS, Ren H, Chiang S, Tann A, Blanco AI, Paulino AC, Amato R. Spontaneous regression of thoracic metastases while progression of brain metastases after stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma: abscopal effect prevented by the blood-brain barrier? *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10 (3):196–8.
19. Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kalkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2006; 45 (4):493–7.
20. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, Inghirami G, Coleman CN, Formenti SC, Demaria S. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618 DOI: 10.1038

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-65-70

Цитирование: Лапина Н.В., Стосман К.И., Мелихова М.В., Вакуненко О.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Рожко М.А. Доклиническое токсикологическое изучение алофаниба — аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):65-70

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЛОФАНИБА — АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 2 ТИПА

Н.В. Лапина, К.И. Стосман, М.В. Мелихова, О.А. Вакуненко, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, М.А. Рожко

ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Актуальность. Ингибирование рецептора фактора роста фибробластов 2 типа (ФРФР2) представляется целесообразным у больных с опухолями, экспрессирующими или амплифицирующими ФРФР2. Токсичность аллостерических ингибиторов ФРФР2 ранее не изучалась.

Цель исследования. Оценка токсичности противоопухолевого препарата алофаниб (RPT835), аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа (ФРФР2), в стандартных экспериментальных моделях *in vivo* на грызунах и негрызунах.

Материалы и методы. Общетоксическое действие препарата было изучено в остром и хроническом эксперименте на беспородных животных (крысах и кроликах) обоего пола. Экспериментальное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными.

Результаты. Предположение о том, что ингибирование только одного рецептора ФРФР2 обеспечит низкий уровень токсичности, подтвердилось. Установлено, что алофаниб относится к 4 классу малотоксичных химических веществ по классификации степени опасности токсического действия лекарственных средств и к малоопасным лекарственным препаратам по величине индекса широты терапевтического действия, а также к 3 классу (малотоксичный лекарственный препарат) в соответствии с классом опасности для клинического применения. Алофаниб не оказывает алергизирующего и иммунотоксического действия и не обладает пирогенными свойствами. Увеличение уровня фосфатов (класс-специфического нежелательного явления ФРФР ингибиторов) было статистически достоверным, но маловыраженным. В исследовании отмечен такой побочный эффект как угнетение сперматогенеза.

Заключение. Алофаниб относится к классам малоопасным и малотоксичных химических веществ и может изучаться в клиническом исследовании.

Ключевые слова: доклинические исследования, токсичность, таргетная терапия рака, алофаниб, рецептор фактора роста фибробластов 2 типа.

ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия злокачественных новообразований с воздействием на определенные мишени в опухоли является современным персонализированным подходом в онкологии [1–4]. В последнее время все больше появляется данных, подтверждающих значение сигнального пути фактора роста фибробластов и его рецепторов (ФРФР) в развитии рака. Открытие гиперэкспрессии, мутаций, амплификации ФРФР2 типа (ФРФР2) в различных типах злокачественных опухолей привело к идее разработки нового вида терапии [5]. Одним из направлений разработки препаратов такого типа является блокирование рецептора,

которое приводит к практически полному торможению роста опухоли, что было доказано в экспериментальных моделях. Данный факт служит основанием для разработки противоопухолевых лекарственных препаратов с таким механизмом действия. Использование аллостерического ингибитора в качестве действующего компонента препарата позволяет снизить активность рецептора путем блокирования участка рецептора, отличного от активного центра. Главные преимущества аллостерических ингибиторов: высокое сродство к мишени, низкая токсичность, высокая чувствительность клеток, имеющих мутации, к терапии, активность при различных изоформах рецептора. В настоящий момент аллостерические таргетные

Фундаментальные и трансляционные исследования

препараты в онкологии не зарегистрированы и находятся на этапе изучения.

В связи с этим в 2011 году путем изучения кристаллической структуры рецептора и поиска возможных молекул, блокирующих ФРФР2 вне активного центра или тирозинкиназы, был создан новый аллостерический ингибитор алофаниб (RPT835, компания «Русфармтех») [6]. На основании данных доклинических исследований эффективности предполагается применение алофаниба для лечения рецидивирующего серозного рака яичников, резистентного к препаратам платины, метастатического трижды негативного рака молочной железы, местно-распространенного нерезектабельного или метастатического рака желудка, местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого [7,8]. В экспериментах по изучению специфической фармакологической активности препарата показано, что он избирательно блокирует специфические участки рецептора фактора роста фибробластов 2 типа, подавляя рост злокачественных опухолей. Так было показано, что использование препарата у мышей совместно с химиотерапией позволило затормозить рост опухоли серозного рака яичников на 80% и уменьшить число сосудов в опухоли на 48,9%. Целью настоящей работы явилось доклиническое изучение безопасности нового инновационного препарата алофаниб (раствора для внутривенного введения).

МЕТОДЫ

Общетоксическое действие препарата было изучено в остром и хроническом эксперименте на беспородных животных (крысах и кроликах) обоего пола. Экспериментальное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [9].

Для определения показателей острой токсичности препарат вводили крысам внутривенно. В эксперименте было использовано 36 самцов и 36 самок. Дозирование осуществляли в расчете на действующий компонент (50 мг/мл) по Литчфилду-Уилкоксону. Расчеты средних летальных доз проводили пробит-анализом по Финни. Введение больших объемов проводили дробно по 1 мл с интервалом 1 час. Контрольным животным вводили воду для инъекций в тех же объемах.

Хроническую токсичность изучали на 320 крысах (160 самцах и 160 самках) и 24 кроликах (12 самцах и 12 самках). Препарат вводили внутривенно в течение 180 дней крысам в дозах 8,1 мг/кг и 40,5 мг/кг, кроликам — 4,5 мг/кг и 22,5 мг/кг.

В ходе хронического эксперимента изучалось влияние препарата на выживаемость, массу тела, потребление корма, воды, выделение мочи, ректальную температуру, сердечно-сосудистую деятельность, двигательную и исследовательскую активность, а также на биохимические

показатели и состав периферической крови. Также проводилась оценка патоморфологических и гистологических показателей, местнораздражающего действия. Анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе BC-3000 plus, компании Mindray (КНР). Определение биохимических показателей производили на биохимическом анализаторе А-25 фирмы «BioSystems» (Испания) с использованием наборов фирмы «BioSystems». Кровь для исследований брали у животных после мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Гистологические исследования мест контакта с препаратом (хвостовые вены) проводили по стандартным методикам. Исследование микропрепаратов проводили с помощью светоптического микроскопа Leica DM LS и цифровой фотокамеры Leica DC320 (Германия).

Иммунотоксические и аллергизирующие свойства алофаниба изучали на 45 морских свинках (самцах) и 96 мышах линии СВА (самцах). Препарат вводили внутривенно в течение 14 дней в дозах 16,8 и 84 мг/кг для мышей, для морских свинок — 6,7 и 33,6 мг/кг. Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели врожденного и адаптивного иммунитета. Фагоцитарную активность гранулоцитов изучали в присутствии зимозана. Влияние препарата на адаптивный иммунитет оценивали в отчет на введение Т-зависимого антигена эритроцитов барана в реакции гиперчувствительности замедленного типа и реакции гемагглютинации [10]. Для оценки аллергизирующих свойств применяли регистрацию реакции анафилактического шока, непрямого реакции дегрануляции тучных клеток и конъюнктивальную пробу [10]. Изучение пирогенности препарата было выполнено на кроликах в соответствии с требованиями Общей фармакопейной статьи [11]. Алофаниб вводили однократно внутривенно в дозах 4,5 мг/кг и 22,5 мг/кг. Измерение температуры после введения проводили с интервалом 30 минут на протяжении трех часов.

Обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0» фирмы StatSoft (США). Отличия между выборками оценивали с помощью параметрического (Стьюдента) и непараметрического (Манна-Уитни) критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными в постинтоксикационном периоде острого отравления, а также данные некропсии позволяют отнести готовую лекарственную форму препарата алофаниба к IV классу токсичности химических веществ [12]. Среднее значение ЛД₅₀ лекарственной формы препарата при внутривенном введении составило около 1680 мг/кг в перерасчете на основной действующий компонент.

В хроническом эксперименте введение препарата не вызывало практически никаких патологических измене-

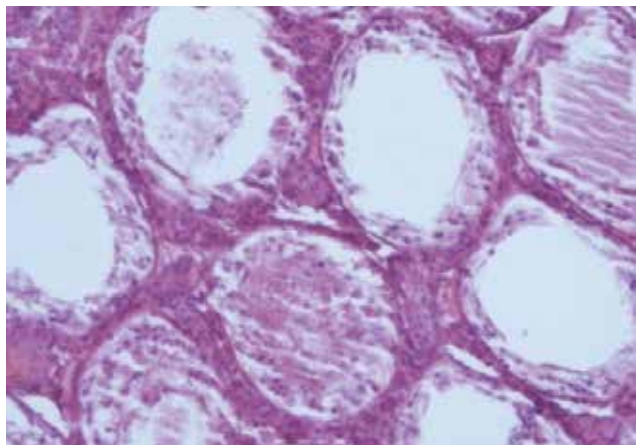


Рисунок 1. Семенник крысы. 1 доза. Большинство семенных канальцев пусты, некоторые содержат аморфные эозинофильные массы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

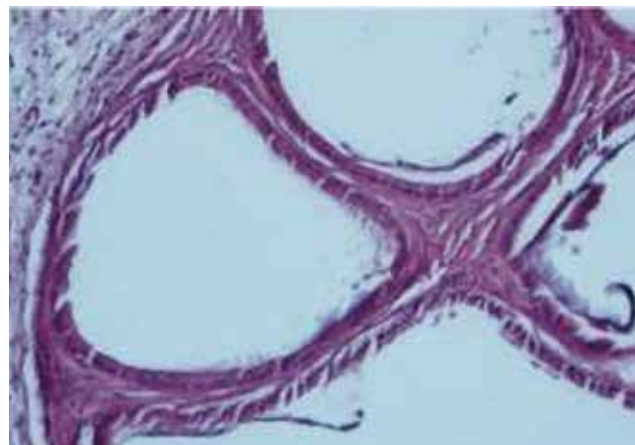


Рисунок 2. Семенник крысы. 2 доза. Семенные канальцы пусты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

ний со стороны поведения и общего состояния животных, массовых коэффициентов органов, макроскопических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов. Введение препарата не оказало токсического воздействия на сердечно-сосудистую деятельность: не влияло на ЭКГ животных, на сократительную способность сердца и уровень артериального давления, не изменяло автоматизма, возбудимости и проводимости.

При введении первой дозы препарата, эквивалентной терапевтической, большинство семенных канальцев крыс оказались пусты, элементы сперматогенеза не классифицировались, можно было выделить измененные сперматогонии первого порядка и сперматциты (рис. 1).

При введении пятикратной дозы семенные канальцы также были пусты и выстланы цилиндрическим эпителием (рис. 2). Аналогичные изменения были выявлены и у самцов кроликов, что позволило сделать заключение об угнетении сперматогенеза на фоне длительного введения препарата.

Исследование биохимических показателей, морфологического состава периферической крови и костного мозга, функционального состояния печени и почек, белковый, углеводный и жировой виды обмена веществ не выявило никаких изменений. Изучаемые параметры соответствовали по своему количественному и качественному составу видовой физиологической норме. Незначительное, но статистически достоверное увеличение уровня фосфатов с 1,8 до 4,3 ммоль/л (первая доза) и с 1,6 до 4,9 ммоль/л (пятикратная доза) отмечалось у крыс через 6 месяцев введения алофаниба. Гиперфосфатемия является известным класс-специфическим побочным эффектом ингибиторов ФРФР [13]. Результаты настоящего исследования подтверждают гипотезу о том, что выраженная гиперфосфатемия развивается при ингибировании ФРФР1, но не ФРФР2.

На основании результатов хронического эксперимента был рассчитан индекс безопасности препарата, который составил 5,1. Данное значение величины индекса позволи-

ло отнести изучаемое лекарственное средство к III классу (малотоксичных) лекарственных препаратов [14].

При изучении возможности развития иммуотоксических эффектов при введении алофаниба в течение 14 дней не было выявлено его негативного влияния на массовые коэффициенты и число ядросодержащих клеток иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), а также на показатели врожденного и клеточного иммунного ответа. У 40% мышей, получавших изучаемый препарат, наблюдалось снижение функциональной активности иммуноцитов в индуктивную фазу антителогенеза при иммунизации гетерологичным антигеном. Изменения были умеренно или слабо выраженными и не носили дозозависимого характера (табл. 1).

Снижение продукции иммуноглобулинов было транзиторным. Полная нормализация функций плазмоцитов наблюдалась уже через 14 дней после последнего введения препарата. Поскольку восстановление функциональной активности клеток происходило в сроки 7–14 дней, можно заключить, что серьезного повреждения иммунной системы экспериментальных животных не наблюдалось [10]. Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности

Таблица 1. Влияние алофаниба на реакцию гемагглютинации у мышей СВА

Изучаемые показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы, $n=8$		
	Контроль (вода для инъекций)	Доза препарата	
		16,8 мг/кг	84 мг/кг
Общий титр антител, Log_2	$7,4 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,6^*$	$4,5 \pm 0,9^*$
Титр IgG, Log_2	$4,9 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,5^*$	$2,3 \pm 0,6^*$
Титр IgM, Log_2	$2,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,4$

Примечание: * — различия значимы по сравнению с контрольной группой животных, $p < 0,05$

Фундаментальные и трансляционные исследования

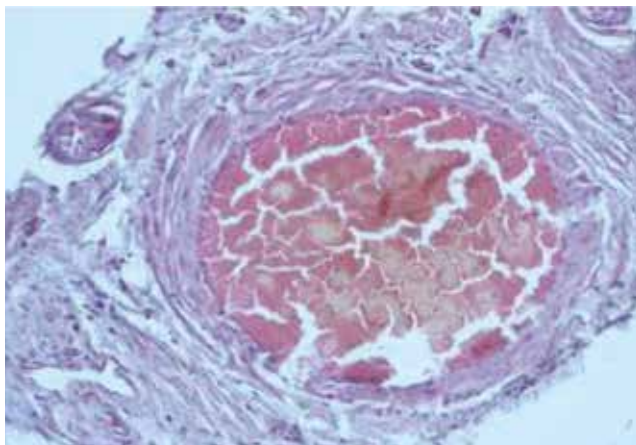


Рисунок 3. Вена крысы, получавшей препарат Алофаниб в дозе 8,1 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

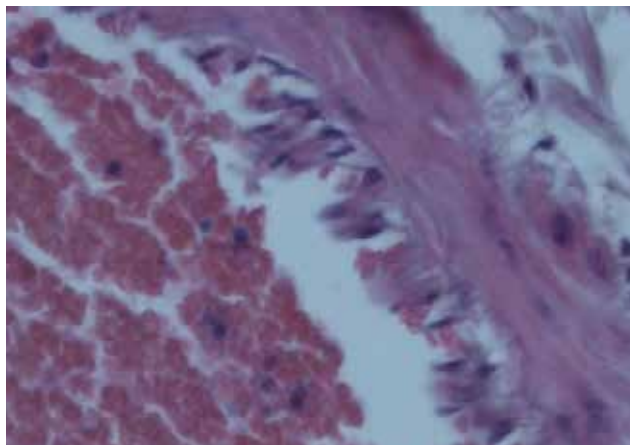


Рисунок 4. Вена крысы, получавшей препарат Алофаниб в дозе 40,5 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

не выявило у препарата аллергизирующих свойств в реакциях общей анафилаксии, дегрануляции тучных клеток и в конъюнктивной пробе.

Описанные выше результаты экспериментального исследования по изучению влияния препарата на систему иммунитета позволили заключить, что препарат алофаниб не обладает иммунотоксическими и аллергизирующими свойствами, а выявленные изменения носят транзиторный характер.

Проведенное гистологическое исследование стенки венозных сосудов показало, что препарат оказывает местно-раздражающее действие, характеризующееся наличием умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией лейкоцитов. Введение препарата в дозе 8,1 мг/кг привело к заполнению просвета вены тромботическими массами, ее стенка была разрыхлена и содержала единичные лейкоциты и макрофаги (рис. 3).

В более высокой дозе изменения носили более выраженный характер. Эндотелиоциты расположены в виде «частокола». В адвентиции видны единичные лейкоциты и макрофаги (рис. 4).

Поскольку лекарственная форма препарата представляет собой раствор для инъекций, была изучена его пиро-

генность. Определение температурной реакции кроликов на введение препарата показало отсутствие пирогенного действия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Алофаниб относится к 4 классу малотоксичных лекарственных веществ. Ведение препарата в течение 180 дней не вызывает патологических изменений со стороны основных органов и систем организма. Препарат не обладает пирогенными свойствами. Токсикологические исследования показали, что основными органами-мишенями являются семенники (яички), что может приводить к нарушению сперматогенеза у мужчин, и сосуды (особенно в месте введения препарата), что может сопровождаться воспалительными реакциями, тромбозом и развитием артериальной гипертензии. Данные нежелательные явления, по-видимому, связаны с механизмом действия препарата — ингибированием ФРФР2, который, как было показано в нескольких крупных исследованиях, экспрессируется на сперматocyтах и эндотелиоцитах. Препарат может изучаться в рамках клинического исследования 1 фазы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Лапина, к. м. н., заведующая отделом токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Кира И. Стосман, к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Марина В. Мелихова, к. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Ольга А. Вакуненко, ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Екатерина Г. Батоцыренова, к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Вадим А. Кашуро, д. м. н., заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Михаил А. Рожко, к. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-65-70

For citation: Lapina N. V., Stosman K. I., Melikhova M. V., Vakunenkova O. A., Batotsyrenova E. G., Kashuro V. A., Rozhko M. A. Preclinical toxicology of alofanib, an allosteric inhibitor of fibroblast growth factor receptor 2. Malignant Tumours. 2019;9 (3):65-70 (In Russ)

PRECLINICAL TOXICOLOGY OF ALOFANIB, AN ALLOSTERIC INHIBITOR OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 2

N. V. Lapina, K. I. Stosman, M. V. Melikhova, O. A. Vakunenkova, E. G. Batotsyrenova, V. A. Kashuro, M. A. Rozhko

Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Background. Inhibition of fibroblast growth factor receptor type 2 (FGFR2) appears to be appropriate in patients with tumors expressing or amplifying FGFR2. The toxicity of allosteric FGFR2 inhibitors has not been previously studied.

Purpose. Evaluation of the toxicity of the anticancer drug alofanib (RPT835), allosteric inhibitor of fibroblast growth factor receptor 2 type (FGFR2), in standard experimental in-vivo models in rodents and non-rodents.

Material and methods. The general toxic effect of the alofanib was studied in an acute and chronic experiment on outbred animals (rats and rabbits) of both sexes. An experimental study was conducted in accordance with the ethical principles of handling laboratory animals.

Results. The assumption that inhibition of FGFR2 provides a low level of toxicity has been proved. It was established that alofanib belongs to the 4 class of low-toxic chemical substances according to the classification of hazard levels of toxic effects of drugs and to the low-risk drugs by the value of the index of the therapeutic action, as well as to the 3 class (low-toxic drugs) according to the class of hazards for clinical application. Alofanib doesn't cause allergenic and immunotoxic effects as well as doesn't have pyrogenic properties. Increase of phosphates level (class-specific adverse effect of FGFR2 inhibitors) was statistically significant but less evident. During the study was noticed such an adverse effect as inhibition of spermatogenesis.

Conclusion. Alofanib belongs to the classes of low-hazard and low-toxic chemicals and can be studied in a clinical study.

Keyword: Preclinical studies, toxicity, target therapy of cancer, alofanib, fibroblast growth factor receptor.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Lapina, MD, PhD, Head Department of Toxicology, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Kira I. Stosman, MD, PhD Biol, Senior Research Associate, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Marina V. Melikhova, MD, PhD, Leading Research Associate, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Olga A. Vakunenkova, Leading Research Associate, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Фундаментальные и трансляционные исследования

Ekaterina G. Batotsyrenova, MD, PhD Biol, Leading Research Associate, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Vadim A. Kashuro, MD, PhD, DSc, Head Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Mikhail A. Rozhko, MD, PhD Biol, Leading Research Associate, Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG, Filipenko ML, et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2016 Aug;20 (4):401 – 406.
2. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 273 – 288
3. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В., Сафина С.З. с соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. Злокачественные опухоли. 2019;9 (2):45 – 52.
4. Demidova I, Grinevich V, Avdalian A, Imyanitov E, et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017 Jan;103:17 – 23.
5. Tsimafeyeu I, Khasanova A, Stepanova E, Gordiev M, Khochenkov D, Naumova A, Varlamov I, Snegovoy A, Demidov L. FGFR2 overexpression predicts survival outcome in patients with metastatic papillary renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017 Feb;19 (2):265 – 268.
6. Tsimafeyeu I, Daeyaert F, Joos JB, Van Aken K, et al. Molecular modeling, de novo design and synthesis of a novel, extracellular binding fibroblast growth factor receptor 2 inhibitor alofanib (RPT835). *Medicinal Chemistry*, 2016, 12, 1 – 15.
7. Хоченков Д.А., Степанова Е.В. Антиангиогенная активность Алофаниба — аллостерического ингибитора рецептора 2-го типа фактора роста фибробластов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015, 2015.-N 7.-С. 96 – 100.
8. Tsimafeyeu I, Ludes-Meyers J, Stepanova E, Daeyaert F, Kochenkov D, Joos JB, Solomko E, Van Akene K, Peretolchina N, Yin W, Ryabaya O, Byakhov M, Tjulandin S. Targeting FGFR2 with alofanib (RPT835) shows potent activity in tumor models. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;61:20 – 8.
9. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных, (FELASA), 2010
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, ч. 1, 2016).
12. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения, Химико-фармацевтический журнал, Т. 37, № 3, 2003.
13. Tsimafeyeu I, Bratslavsky G. Fibroblast growth factor receptor1 as a target for the therapy of renal cell carcinoma. *Oncology*. 2015;88 (6):321 – 31.
14. Tyulyandina A, Harrison D, Yin W, Stepanova E, et al. Alofanib, an allosteric FGFR2 inhibitor, has potent effects on ovarian cancer growth in preclinical studies. *Invest New Drugs*. 2017 Apr;35 (2):127 – 133.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-71-81

Цитирование: Бредер В.В., Крутелева С.Ю., Казанцева М.А., Лактионов К.К. Практические аспекты современной противоопухолевой терапии местнораспространенного и метастатического билиарного рака. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3)71-81

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО РАКА

В.В. Бредер, С.Ю. Крутелева, М.А. Казанцева, К.К. Лактионов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Несмотря на то, что рак желчного пузыря и желчных протоков является достаточно редким заболеванием, он представляет собой значимую проблему современной онкологии. Хирургическое лечение в адекватном объеме — единственный метод, способный дать шанс на выздоровление для небольшой части больных с ранними стадиями заболевания. Возможности лекарственной терапии билиарного рака ограничены невысокой эффективностью узкого перечня используемых цитостатиков. Добавление химиотерапии мало отражается на отдаленных результатах хирургии и других методов локального воздействия. Перспективы в лечении этой группы больных видятся в области изучения таргетной терапии и ее комбинации со стандартной цитотоксической терапией, а также в возможном влиянии на иммунный противоопухолевый ответ, что обуславливает поиск предикторов эффективности иммунотерапии. Целью этого обзора является рассмотрение практических возможностей лекарственной терапии билиарного рака, освещение исследований, направленных на поиск молекулярно-генетических мишеней и эффективных комбинаций уже существующих препаратов и возможное применение полученных результатов в практике.

Ключевые слова: билиарный рак, рак желчного пузыря, холангиокарцинома, адъювантная терапия, локорегионарная терапия, таргетная терапия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БИЛИАРНОГО РАКА

Рак желчного пузыря и холангиокарцинома представляют собой группу опухолей гепатобилиарной системы, развивающихся из эпителия желчных протоков или пузыря, и характеризующихся высокой смертностью и низкой эффективностью стандартных методов хирургического и консервативного лечения.

Частота встречаемости рака желчного пузыря составляет 3 на 100 000 населения (в мире), преимущественно у женщин в возрасте от 50 до 60 лет. Пятилетняя выживаемость не превышает 5%, однако для пациентов с ранней стадией заболевания может достигать 75%. Около 1/3 всех случаев рака желчного пузыря выявляется при холецистэктомии по поводу желчекаменной болезни. К факторам риска относятся единичные и множественные полипы желчного пузыря размером более 10 мм, желчекаменная болезнь (особенно при конкрементах более 3 см), возраст старше 50 лет, наличие K-RAS мутации [1].

Рак желчных протоков развивается как во внутриспеченочных, так и во внепеченочных желчных протоках. Частота встречаемости заболевания выше в группе пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, а также у мужчин. Опухоли

внепеченочных желчных протоков делятся на опухоли Клатскина (Klatskin tumors — опухоли места слияния левого и правого желчных протоков) и опухоли дистального желчного протока [2]. Рак внутриспеченочных билиарных протоков подразделяется на опухоли мелких желчных протоков, ассоциированных с хроническими гепатитами и циррозом печени, и на опухоли крупных протоков, связанных с хроническим холелитиазом и билиарной интраэпителиальной неоплазией [3].

В западных странах заболеваемость холангиокарциномой постепенно возрастает (2 на 100 тысяч населения). К предрасполагающим факторам относятся хроническое воспаление желчных протоков, развивающееся на фоне первичного склерозирующего холангита, а также гепатиты различной (чаще вирусной) этиологии [4]. В странах Азии важными факторами риска остаются паразитарные инфекции.

В РФ на данный период времени существуют объективные трудности анализа заболеваемости раком желчного пузыря и холангиокарциномой. Это связано с тем, что рак внутриспеченочных желчных протоков не выделяют в группу заболеваний отдельно от опухолей печени. Тем не менее, абсолютное число впервые установленных диагнозов рака печени и внутриспеченочных протоков за 2017 год

Обзоры и аналитика

составило 5092 у мужчин и 3704 у женщин, а рака желчного пузыря и внепеченочных протоков — 1382 у мужчин и 2514 у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости на 100 тысяч населения за 2017 год составил 5,99% для опухолей печени и внутриспеченочной холангиокарциномы и 2,65% для рака желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков [5].

Основным фактором риска развития билиарного рака считается хроническое воспаление любой этиологии. Воспалительные реакции приводят к активации путей канцерогенеза. Чрезмерное высвобождение цитокинов клеточным микроокружением желчных путей ведет к развитию оксидативного стресса, увеличению количества свободных радикалов, ингибированию репарации ДНК и накоплению генетических aberrаций. Другими возможными предрасполагающими факторами являются ожирение, сахарный диабет, стеатогепатоз, хронический холелитиаз, злоупотребление алкоголем, курение. Важное значение имеют различные нарушения структуры (мутации) и/или регуляции генома, характеризующиеся чрезмерной активацией факторов клеточного роста и ингибированием сигналов апоптоза [6]. Наиболее часто в опухолях мелких желчных протоков (внутрипеченочный холангио-целлюлярный рак, ХЦР) обнаруживаются мутации генов *BRAF*, *IDH1/2*, *BAP1*, *FGFR2*, в то время как для опухолей внепеченочных желчных протоков более характерны *KRAS* и *SMAD4* мутации [7].

В большинстве случаев билиарный рак диагностируется на распространенной стадии, когда радикальное оперативное вмешательство уже невозможно. Медиана общей выживаемости (ОВ) данной группы пациентов не превышает 12 месяцев. В настоящем обзоре представлены современные возможности локальной и системной терапии данной группы заболеваний, а также ее перспективы.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО БИЛИАРНОГО РАКА

В отсутствие высокоэффективных препаратов роль адъювантной терапии билиарного рака остается до конца не ясной, а ряд проведенных клинических исследований дает противоречивые результаты (таблица 1). Систематический обзор 20 исследований по адъювантной терапии, проведенных с 1960 по 2010 годы, показал ее преимущество для подгруппы пациентов с позитивными краями резекции (R1, $p=0,002$) и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (N+, $p=0,004$) [8].

Единственное крупное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование BILCAP показало эффективность адъювантной терапии билиарного рака [12]. Все включенные в анализ пациенты (447 больных) получали адъювантную химиотерапию в режиме капецитабин 1250 мг/м² дважды в день (всего 8 циклов) или плацебо. При первичном анализе выявлено увеличение медианы ОВ с 36,4 до 51,1 месяца в группе адъювантного лечения (HR 0,8, $p=0,097$). Анализ per-protocol (включающий пациентов, которым лечение было завершено согласно всем требованиям протокола) продемонстрировал значимые различия в отношении медианы ОВ: 52,7 месяца в группе химиотерапии против 36,1 месяца ($p=0,028$) для плацебо. Наибольший выигрыш наблюдался в группе больных с R0 резекцией (HR 0,73) и с опухолью дистальных желчных протоков (HR 0,70). Двухлетняя выживаемость составила 80% в группе больных со статусом лимфатических узлов N0 и 50% при N+. Медиана безрецидивной выживаемости (мБРВ) в группе пациентов, получивших капецитабин, составила 24,6 месяца против 17,6 месяцев в группе наблюдения ($p=0,036$).

В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы PRODIGE 12-ACCORD, включившем 196 больных с местно-распространенным ХЦР, ран-

Таблица 1. Исследования по адъювантной терапии рака желчного пузыря и холангиокарциномы

Исследование	Схема лечения в исследуемой группе	Число пациентов	Нозологии	5-летняя общая выживаемость	5-летняя безрецидивная выживаемость
Takada T. [9]	Митомицин С + 5ФУ	508	РПЖ, РЖП, ХЦР	РЖП 16,4 мес. vs. 14,1 мес ХЦР 26,7% vs. 24,1%	РЖП 20,3% vs. 11,6%
Ebata T. [10]	Гемцитабин	225	ХЦР	62,3 мес. vs. 63,8 мес.	36 мес. vs. 39,3 мес
Edeline J. [11]	GEMOX	196	ХЦР	75,8 мес vs. 50,8 мес	30,4 мес. vs. 18,5 мес
Primrose JN [12]	Капецитабин	447	РЖП	51,1 мес vs. 36,4 мес per-protocol мОВ: 52,7 мес против 36,1 мес	24,6 мес. vs. 17,6 мес.
T.H. Kim [13]	ЛТ на ПО и РЛУ + 5ФУ	168	Внепеченочный ХЦР	36,5% vs. 28,2%	5-летняя мБРВ 32,1% vs. 26,1%
Ben-Josef E. [14]	GemCap → Cap+ ЛТ на ПО и РЛУ	79	РЖП и внеХЦР	мОВ при R0–35 мес, при R1–34 мес.	мБРВ 26 мес при R0 и 23 мес при R1

Примечания: мОВ — медиана общей выживаемости, мБРВ — медиана безрецидивной выживаемости, РЖП — рак желчного пузыря, РПЖ — рак поджелудочной железы, ХЦР — холангиоцеллюлярный рак, внеХЦР — внепеченочная холангиокарцинома, ЛТ — лучевая терапия, ПО — первичная опухоль, РЛУ — регионарные лимфатические узлы, 5ФУ — 5-фторурацил, GemCap — Гемцитабин + Капецитабин, Cap — капецитабин, GemOx — Гемцитабин + Оксалиплатин, R1 — опухолевые клетки по краю резекции (микроскопически), R0 — отсутствие опухолевых клеток по краю резекции.

доминированных (1:1) в течение 3 месяцев после резекции R0 или R1 в группу адъювантной химиотерапии GEMOX в течение 12 циклов (группа А) или наблюдения (группа В), не было выявлено значительной разницы в мБРВ между двумя группами (30,4 месяца против 18,5 месяцев в группе А и В, соответственно; HR 0,88; $p = 0,48$). Достоверных различий в выживаемости не отмечено: медиана ОВ в группе А составила 75,8 месяцев против 50,8 месяцев в группе В; HR 1,08; $p = 0,74$. Дополнительный анализ показал, что резекция R1, N+ или Nx статус, тромбоз воротной вены, повышение СА 19–9 и микрососудистая инвазия связаны с ухудшением медианы БРВ [11].

Ожидаются результаты исследования III фазы ACTICCA-1 по изучению эффективности адъювантной терапии у пациентов с раком желчного пузыря и желчных протоков в режиме Гемцитабин + Цисплатин на протяжении 24 недель по сравнению с группой наблюдения.

Комбинации послеоперационной лучевой терапии и химиотерапии показали удовлетворительную переносимость (табл. 1), однако требуются проспективные рандомизированные исследования III фазы для подтверждения эффективности и безопасности данного вида лечения.

ЛОКОРЕГИОНАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Для лечения нерезектабельного местнораспространенного рака билиарного тракта изучались трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), трансартериальная эмболизация (ТАРЭ) с использованием иттрия-90 и внутриартериальная химиотерапия (табл. 2). Крупных рандомизированных исследований, которые позволили бы выделить группу пациентов с максимальной пользой от локального метода воздействия, проведено не было. Большинство

данных получено на основании небольших исследований в рамках одного или нескольких медицинских центров или на основе ретроспективных мета-анализов.

Статистически значимых различий при ТАХЭ в сравнении со стандартной лекарственной терапией на данный момент не представлено, однако изучение данной методики продолжается. Среди нежелательных явлений чаще всего встречаются абдоминальные боли; риск развития холангитов относительно низок, но сопряжен с декомпенсацией функции печени при фоновом циррозе [17].

ТАРЭ, или радиоэмболизация питающих опухоль сосудов микросферами, содержащих иттрий-90, может быть рассмотрена как одна из опций лечения нерезектабельной холангиокарциномы. Преимуществом данного вида лечения является возможность локального воздействия высокими дозами облучения с минимальным повреждением здоровой ткани печени. Серьезные нежелательные явления были представлены язвенным поражением, развивающимся вследствие миграции микросфер, плевральным выпотом и асцитом [18]. На данный момент ТАРЭ находится в процессе изучения, так как все представленные исследования имели разный дизайн и различные по параметрам группы пациентов.

Долгие годы изучаются возможности трансартериальной регионарной химиотерапии (или химиоперфузии), которая позволила бы локально воздействовать на опухолевый очаг при минимизации системных побочных явлений. К сожалению, отсутствие достоверно значимых результатов применения трансартериальной химиотерапии в первую очередь обусловлено тем, что все исследования содержат малые выборки пациентов, нет единого стандарта проведения внутриартериальной химиотерапии, а в комбинации используются различные режимы системного лечения.

Таблица 2. Локорегионарная терапия ХЦР

Исследование	Метод	N пациентов	Локальный контроль	мОВ	мБВП
J. H. Kim [15]	РЧА	17	ОО 88%	38,5 мес. 1-, 3-, и 5-ОС 85%, 51%, и 15%	32,2 мес.
Kuhlmann JB [16]	DEB-TAXЭ микросферы + 200 мг иринотекан), TAXЭ с митомицин С + липидол, vs. XT GEMOX (n=31)	72	ОО DEB-TAXЭ 66%	DEB-TAXЭ 11,7 мес, TAXЭ 5,7 мес. XT 11,0 мес.	DEB-TAXЭ 3,9 мес, TAXЭ 1,8 мес. XT 6,2 мес.
Hyder O [17]	TAXЭ с липидолом, DEB-TAXЭ, ТАРЭ с Y-90.	198	ЧО — 25,5%, СЗ 61,5%	13,2 мес. во всех группах 1-, 3- и 5-ОБ: 54,0, 22,2, и 16,2%	Н. д.
Al-Adra DP1 [18]	ТАРЭ с Y-90 Мета-анализ 12 исследований	298	ЧО у 28%, СЗ у 54%	15,5 мес. (7,0–22,2 мес.)	Н. д.
Konstantinidis IT [19]	ТХП + XT vs. XT	104	ОО 59% vs. 39%, $p = 0,11$	30,8 мес. vs. 18,4 мес. ($p < 0,001$)	Н. д.

Примечания: ОО — объективный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ОВ — общая выживаемость, мОВ — медиана общей выживаемости, мБВП — медиана выживаемости без прогрессирования, ТХП — трансартериальная химиоперфузия, ТАРЭ с Y-90 — трансартериальная радиоэмболизация с иттрием-90, XT — системная химиотерапия, TAXЭ — трансартериальная химиоэмболизация, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 3. Первая линия химиотерапии ХЦР

Исследование	Схема лечения	N пациентов	Общая выживаемость; медиана, мес.	Выживаемость до прогрессирования; медиана, мес.
Valle J, [23]	ГемЦис vs Гемцитабин	410	11,7 мес vs. 8,1 мес	8 мес. vs. 5 мес.
Morizane C, [24]	ГемЦис vs. Гемцитабин + S-1	354	13,4 мес. vs. 15,1 мес	5,8 мес. vs. 6,8 мес.
Kim S.T. [25]	GEMOX vs. XELOX	222	10,4 мес. vs. 10,6 мес.	5,3 мес. vs. 5,8 мес.

* GEMOX — Гемцитабин + Оксалиплатин в стандартных дозировках, XELOX капецитабин + оксалиплатин в стандартных дозировках

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Первая линия терапии

Возможности системной терапии метастатического билиарного рака достаточно ограничены: в таблице 3 представлены результаты основных исследований. В 2010 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ABC-02, включившее 410 пациентов, часть из которых получала комбинированную терапию в режиме Гемцитабин + Цисплатин против монотерапии Гемцитабином: медиана ОВ в группе комбинированного лечения составила 11,7 месяцев против 8,1 месяцев группы монотерапии (HR 0,64, $p < 0,001$, [23]), медиана ВБП составила 8 месяцев против 5 месяцев ($p < 0,001$). Применение комбинации химиопрепаратов позволило достичь более высокого контроля за опухолевым ростом (81,4% против 71,8%, $p = 0,049$). Профиль токсичности комбинированного режима лечения сопоставим с монотерапией гемцитабином, вследствие чего комбинация гемцитабина и цисплатина была принята как стандарт первой линии терапии данной группы опухолей большинством национальных клинических рекомендаций.

В крупном азиатском рандомизированном исследовании III фазы (354 пациент) сравнивалась эффективность стандартного режима ГемЦис в сравнении с комбинацией гемцитабина и S-1 [24]. Статистически значимых различий между группами в медиане ВБП и ОВ достигнуто не было (табл. 3). Однако данный режим был одобрен в Азии как

альтернатива стандартной первой линии химиотерапии в связи с отсутствием необходимости использования активной гидратационной терапии.

Другое рандомизированное исследование 3 фазы сравнивало химиотерапию GEMOX против XELOX [25]. Наиболее частыми побочными эффектами терапии 3–4 степени были нейтропения и тромбоцитопения. В отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами в мВБП, 6-месячной ВБП (44,5% для группы GEMOX и 46,7% — для XELOX), частоте объективных эффектов и медиане ОВ, авторы полагают, что режим XELOX можно рассматривать как эффективный и хорошо переносимый альтернативный вариант терапии первой линии билиарного рака.

Для российской популяции пациентов преимущественно используется стандартная схема лечения ГемЦис, однако следует учитывать, что для ослабленных больных с функциональным статусом ECOG 2 балла необходимо рассматривать вариант монотерапии гемцитабином или фторпиримидинами.

Вторая линия химиотерапии

Проведено множество исследований в попытке выделить максимально эффективный режим для лечения метастатического рака билиарного тракта, однако ни один из них не показал достоверного увеличения общей выживаемости (табл. 4). Первое позитивное исследование было представлено на конгрессе ASCO в 2019 году. Результаты рандомизированного исследования III фазы ABC-06 (табл. 4), включившего 162 пациентов, показали,

Таблица 4. Вторая линия химиотерапии ХЦР

Исследование	Количество пациентов, n	Режимы химиотерапии	Частота ОО	Общая выживаемость; медиана, мес	Выживаемость без прогрессирования; медиана, мес
Briereau B. [26]	196	FOLFIRI против FOLFOX против сунитиниб против 5ФУ + цисплатин против Капецитабин/5ФУ	ЧО 11,8% СЗ 37%	6,7 мес. различия в группах статистически незначимые	3,2 мес
Lamarca A [27]	43	Гемцитабин + S1	9,8%	7,0 мес.	2,6 мес.
Fornaro L [28]	174	Мультицентровой анализ различных режимов	10,2%	6,3 мес.	3,1 мес.
Lamarca A [29]	162	FOLFOX против ноптимальной поддерживающей терапии		6,2 мес. против 5,3 мес.	

Примечания: ОО — объективный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания

что режим FOLFOX может быть оптимальным вариантом выбора терапии билиарного рака 2 линии при прогрессировании на режиме ГемЦис. Медиана ОВ в группе FOLFOX (6,2 месяца) была достоверно лучше (HR 0,69, $p=0,031$), чем в группе оптимальной поддерживающей терапии (5,3 месяца), 6-месячная выживаемость составила 50,6% против 35,5%, 12-месячная выживаемость — 25,9% против 11,4%, соответственно. В этом исследовании пациенты стратифицировались с учетом распространенности заболевания (местно-распространенный или метастатический билиарный рак), чувствительности к препаратам платины, уровня сывороточного альбумина (35 г/л против ≥ 35 г/л), и все группы пациентов получили преимущества от проводимого лечения.

Ранее проведенный крупный мета-анализ ряда клинических исследований 2 линии лечения билиарного рака показал, что преждевременное прекращение 1 линии химиотерапии, канцероматоз брюшины, низкий статус ECOG и прогрессирование после радикального хирургического лечения являются неблагоприятными прогностическими факторами ($p<0,005$, [31]).

Таким образом, вторая линия химиотерапии для пациентов с распространенной холангиокарциномой и раком желчного пузыря подбирается исходя из соматического статуса пациентов: при удовлетворительном соматическом статусе, возможно рассмотрение комбинированной терапии, в первую очередь по схеме FOLFOX, у ослабленных больных возможно применение монотерапии гемцитабином или фторпиримидинами, если они не использовались раньше. Для пациентов с длительным (6 месяцев и более) объективным ответом от начала 1 линии терапии можно рассмотреть возможность реиндукции в качестве опции 2 линии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Для восстановления пассажа желчи на фоне опухолевой стриктуры, помимо эндоскопического билиарного стентирования может быть использована эндоскопическая фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, обладающий локальным противоопухолевым эффектом [20]. Суть процедуры заключается в том, что фотосенсибилизаторы, накапливающиеся преимущественно в опухолевых клетках, могут быть активированы пучком световых волн определенной длины, что приводит к высвобождению свободных радикалов с последующим некрозом опухоли. В одном из исследований, посвященных применению ФДТ, были проанализированы результаты лечения 96 пациентов, 36 из которых получили комбинированное лечение с использованием ФДТ и системной терапии, 34 пациента — ФДТ и 26 пациентов — химиотерапию. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе фотодинамической терапии, однако различия не достигли статистической значимости (20 месяцев против 15 месяцев, $p=0,724$, [21]). В группе пациентов, получивших только

ФДТ, была отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ в сравнении с больными, получившими только ХТ (15 месяцев против 10 месяцев, $p=0,054$). Частота развития острых холангитов в группе комбинированного лечения, изолированной ФДТ и ХТ составила 55,6%, 44,1% и 30,8%, соответственно. Кожная токсичность на фоне ФДТ наблюдалась лишь у 7,3% всех пациентов.

В крупном исследовании PHOTOSTENT-02 было проведено сравнение эндобилиарного стентирования в комбинации с фотодинамической терапией или без нее. В анализ было включено 96 пациентов с функциональным статусом ECOG 0–3, 46% из которых получили комбинированное лечение с использованием эндобилиарного стентирования и ФДТ [22]. Медиана ОВ и медиана ВБП оказалась ниже в группе комбинированной терапии в сравнении с группой эндобилиарного стентирования: медиана ОВ составила 6,2 месяца против 9,8 месяцев, HR 1,56, $p=0,048$, а медиана ВБП — 3,4 мес. против 4,3 мес. (HR 1,43, $p=0,010$).

Пока накоплено недостаточно достоверных данных, позволяющих выделить группу пациентов, которые получат максимальный выигрыш от ФДТ, приводящей к улучшению выживаемости и качества жизни определенной группы больных при удовлетворительной переносимости. Кроме того, ФДТ может быть проведена повторно, что делает ее многообещающим терапевтическим подходом для неоперабельной холангиокарциномы внепеченочных протоков, доступной для прямого воздействия. Доступность ФДТ ограничена специализированными центрами, имеющими опыт применения метода. Также требуется проведение крупных рандомизированных исследований, которые изучили бы использование ФДТ в комбинации с системной терапией.

МЕСТО ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО РАКА

Учитывая достаточно низкую эффективность стандартной химиотерапии в лечении диссеминированного рака билиарного тракта, все больше внимания уделяется молекулярно-генетическому тестированию опухолевого материала и обнаружению возможных таргетных мишеней (табл. 5). Использование полного экзомного секвенирования позволило выявить целый ряд мутаций, встречающихся с той или иной частотой у пациентов с холангиоцеллюлярным раком и раком желчного пузыря [31]. Накопление генетических и эпигенетических изменений в онкогенах и генах-супрессорах опухоли, приводит к злокачественной трансформации и дисрегуляции ключевых внутриклеточных сигнальных путей [33].

При внутripеченочной холангиокарциноме чаще всего выявляются мутации в генах изоцитратдегидрогеназ (IDH, 1 и 2 типа), рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) и генах, вовлеченных в ремоделирование хроматина (ARID1A, PBRM1 и BRCA-ассоциированный белок 1 BAP1 [32]). Интересно, что дикий тип KRAS совместно

Таблица 5. Таргетная терапия билиарного рака

Исследование	Схема терапии	Объективные эффекты	Общая выживаемость, медиана	Выживаемость до прогрессирования, медиана
Ferraro D [39]	ГемЦис + панитумумаб при wtKRAS	46%	8 мес	11,9
Lee, J. [38]	ГемОкс + эрлотиниб vs. ГемОкс	30% против 16%	5,8 мес. против 4,2 мес.	9,5 мес. в обеих группах
Vogel A [40]	ГемЦис + панитумумаб при wtKRAS против ГемЦис		5,4 мес. против 7,3 мес. p=0,22	12,8 мес. против 20,1 мес. p=0,18
Malka D [41]	ГемОкс + цетуксимаб	18% против 17%	6,1 мес. против 5,5 мес.	12,4 мес. против 11 мес.
Iyer R. V [42]	Гемцитабин + капецитабин + бевацизумаб	ЧО 24% СЗ 48%	8,1 мес.	10,2 мес.
Larsen F. O [43]	Иринотекан + гемцитабин + капецитабин + бевацизумаб 2 линия	6%	3,6 мес.	6,4 мес.
Lubner, S. J. [44]	Бевацизумаб + эрлотиниб	11%	4,4 мес.	9 мес.
Moehler M [45]	Гемцитабин + сорафениб vs. Гемцитабин	14% против 10%	3,0 мес. против 4,9 мес.	8,4 мес. против 11,2 мес.
Neuzillet C [46]	Сунитиниб во 2 линии	ЧО 15% СЗ 71%	5,2 мес.	9,6 мес.
Santoro A [47]	Вандетаниб vs. Вандетаниб + Гемцитабин vs. Гемцитабин	2% против 11% против 7%	105 дн. против 114 дн. против 148 дн.	228 дн. против 284 дн. против 307 дн.

Примечания: ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания

с мутацией *IDH1/2* ассоциирован с более высокой медианой ОВ: 28,2 месяца по сравнению с 11,6 месяцами для дикого типа ($p = 0,025$). Для внепеченочных опухолей наиболее характерны мутации *PI3KCA* и *BRAF* [34], которые являются перспективной мишенью для дальнейшего изучения [35]. Терапия ингибиторами *BRAF*+*MEK*, а также комбинацией *BRAF*+*MEK*+anti-*EGFR* — ингибиторами в ряде случаев у пациентов с выявленной мутацией гена *BRAF* позволило

значительно улучшить контроль над опухолью и увеличить выживаемость [54].

Для рака желчного пузыря характерно выявление гиперэкспрессии *Her2/neu* [36]. Известно, что раковые клетки с *BRCA*-мутациями является важной терапевтической мишенью для *PARP*-ингибиторов. Мутации генов дефицита гомологичной рекомбинации ДНК были выявлены у 28,9% пациентов с опухолями билиарного тракта, что делает *PARP*-ингибиторы возможной опцией лечения данной группы заболеваний [37].

Мутация *IDH1* встречается примерно у 15% больных с внутривенечной холангиокарциномой (механизм канцерогенеза — внутриклеточное накопление 2-гидроксиглутарата, являющегося канцерогеном). Ивосидениб (AG-120) является пероральным ингибитором внутриклеточной изоцитратдегидрогеназы 1 типа. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы во 2 линии лечения внутривенечной холангиокарциномы с мутацией *IDH1* препарат улучшил медиану ВБП по сравнению с плацебо: 2,7 месяца против 1,4 месяцев. Показатели ВБП для ивосидениба к 6 и 12 месяцам составляли 32,0% и 21,9%. Медиана ОВ у пациентов, получавших ивосидениб (10,8 мес) имела тенденцию к достоверному преимуществу над группой плацебо (9,7 месяца) [53]. Значительная часть пациентов — 67% — из группы плацебо была переведена при прогрессировании на активное лечение ивосиденибом, что, очевидно, нивелировало преимущество ингибитора белка *IDH1*.

Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания молекулярно-генетических особенностей данной группы опухолей и выявления значимых таргетных мишеней (табл. 5,6).

Таблица 6. Исследования по молекулярно-направленной терапии билиарного рака

Мишень	Номер исследования
<i>FGFR</i>	NCT02265341 (Понатиниб), NCT02318329 (FRA144), NCT01752920 (ARQ087)
<i>EGFR</i>	NCT02609958 (Варлатиниб), NCT02451553 (Афатиниб), NCT01206049 (Панитумумаб)
<i>VEGFR-PDGFR-BRAF</i>	NCT00238212 (Сорафениб)
<i>VEGFR</i>	NCT02520141 (Рамуцирумаб)
Мультикиназный ингибитор	NCT01718327 (Сунитиниб)
<i>ROS1-ALK</i>	NCT026638909 (Церитиниб)
<i>BRAF</i>	NCT02428712 (PLX8394), NCT02012231
<i>IDH</i>	NCT02073994 (AG-120), NCT02989857

Примечания: *EGFR* — эпидермальный фактор роста, *FGFR* — фактор роста фибробластов, *PDGFR* — тромбоцитарный фактор роста, *VEGFR* — фактор роста эндотелия сосудов, *IDH* — изоцитрат дегидрогеназа, *ALK* — киназа анапластической лимфомы.

МЕСТО ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Перспективной опцией в лечении опухолей билиарного тракта является иммунотерапия. Подобно многим злокачественным заболеваниям при холангиокарциноме сигнальный путь B7-H1/PD-1 также используется в уклонении опухолевых клеток от надзора иммунной системы организма человека. В азиатском исследовании (31 пациент, холангиокарцинома) была проанализирована взаимосвязь между уровнем экспрессии B7-H1, клинической стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [49]. В работе было показано, что уровни экспрессии B7-H1 и PD-1 были повышены в опухолевой ткани по сравнению с окружающими здоровыми тканями. Кроме того, была обнаружена прямая корреляция между уровнем опухолевой экспрессии B7-H1, дифференцировкой опухоли и стадией pTNM, а также обратная корреляция с лимфоцитарной инфильтрацией опухолевой ткани CD8+ Т-лимфоцитами, но не с CD4+ Т-лимфоцитами.

В тоже время в исследовании Fontugne и соавторов (N = 99 пациентов) повышенный уровень опухолевой экспрессии PD-L1 наблюдался только у 9% больных [50]. PD-L1-положительные опухоли (уровень экспрессии PD-L1 варьировал от 0 до 30%) были представлены внутрипеченочными холангиокарциномами в 5 случаях (9%) и опухолью Клаткина в 4 случаях (10%). В работе было выявлено наличие взаимосвязи между высоким уровнем экспрессии PD-1 и низкой степенью опухолевой дифференцировки ($p = 0,05$). Высокий уровень экспрессии PD-L1 как в опухолевой ткани, так и в клетках микроокружения был связан с высокой лимфоцитарной инфильтрацией опухоли ($p = 0,01$).

Промежуточные результаты исследования Ib фазы KEYNOTE-028 по изучению пембролизумаба у больных с PD-L1-позитивным билиарным раком продемонстрировали возможность достижения частичного ответа у 17% пациентов, стабилизации заболевания достигнута у 17% во второй линии лечения при удовлетворительном профиле токсичности [51].

Активно изучается эффективность комбинации 5-ФУ и оксалиплатина (FOLFOX-6) в сочетании с пембролизумабом в расширенной когорте пациентов с билиарным раком (II фаза). Другое текущее исследование II фазы подразумевает сравнение комбинации ГемЦис и ниволумаба против ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, результаты ожидаются в конце 2019 года [52]. В таблице 7 приведе-

Таблица 7. Текущие исследования по использованию иммунотерапии у больных холангиокарциномой

Препарат	Мишень	Фаза	Номер исследования
Пембролизумаб+ГКСФ	PD1	II	NCT02703714
Пембролизумаб	PD1	II	NCT02628067
Пембролизумаб	PD1	I/II	NCT02268825
Ниволумаб против ипилимумаба	PD1+CTLA4	II	NCT02834013

ны идущие клинические исследования иммунотерапии билиарного рака.

В отсутствии перспективных схем терапии, пациентам можно рекомендовать определение статуса MSI для рассмотрения возможности назначения пембролизумаба согласно результатам, полученным в исследовании Keynote-158 [53]. Из 22 пациентов с холангиоцеллюлярным раком, у 2 был достигнут полный ответ, у 7 — частичный ответ. Медиана ОВ у пациентов, получающих пембролизумаб, составила 24,3 месяца, в то время как медиана выживаемости без прогрессирования — 4,2 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак билиарной системы представляет собой гетерогенную группу опухолей с ограниченным количеством возможных терапевтических опций. Адъювантная химиотерапия билиарного рака уже введена в стандарты клинической практики. Результаты клинических исследований лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной холангиокарциномой не показали существенного увеличения выживаемости; лишь небольшая группа пациентов получает значимую клиническую пользу от стандартного противоопухолевого лечения. Вторая линия химиотерапии оправдана у пациентов в удовлетворительном объективном состоянии и при сохранной функции печени.

Сегодня уже очевидна необходимость более широкого направленного поиска таргетируемых молекулярно-генетических нарушений, таких как мутации *BRAF*, *IDH1*, *c-MET*, транслокации *FGFR1-3*, *RET*, *ALK*, *NTRK* и микросателлитной нестабильности. Пока это возможно только в клинических исследованиях или off-label. Первые успехи молекулярно-направленного лечения метастатической холангиокарциномы определяют необходимость более глубокого понимания биологических и генетических особенностей опухолей билиарного тракта.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерий В. Бредер, д. м. н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: vbreder@yandex.ru

Светлана Ю. Крутелева, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kruteleva2009@mail.ru

Мария А. Казанцева, к. м. н., младший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Константин К. Лактионов, д. м. н., заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lkoskos@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-71-81

For citation: Breder V. V., Kruteleva S. Yu., Kazantseva M. A., Laktionov K. K. Practical aspects of modern antineoplastic therapy in locally advanced and metastatic biliary tract cancer. *Malignant Tumours*. 2019; 9 (3):71-81

PRACTICAL ASPECTS OF MODERN ANTINEOPLASTIC THERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC BILIARY TRACT CANCER

V. V. Breder, S. Yu. Kruteleva, M. A. Kazantseva, K. K. Laktionov

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

Abstract: Although gallbladder and biliary tract cancer is a rather rare group of diseases, it is among the pressing issues of modern oncology. Adequate surgery is the only curative method that can give a chance for recovery for a small proportion of patients at early stages of the disease. The scope of opportunities of drug therapy in biliary tract cancer is limited by the low effectiveness of the few currently available cytostatics. The addition of chemotherapy has little effect on the long-term outcome of surgery and other local interventions. Apparently, future treatments for these patients should be developed based on studies of targeted therapy and its combination with standard cytotoxic therapy, as well as possible targeting of anticancer immune response, which necessitates a search for immunotherapy efficacy predictors. The objective of this article is to consider the practical potential of drug therapy for biliary tract cancer and to review the studies that looked into molecular genetic targets and effective combinations of existing drugs, analyzing possible practical applications of the study results.

Key words: biliary tract cancer, gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, adjuvant therapy, locoregional therapy, targeted therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriy V. Breder, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Svetlana Yu. Kruteleva, Research Fellow of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mariya A. Kazantseva, MD, PhD, Junior Researcher of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Konstantin K. Laktionov, MD, PhD, DSc, Head of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy Department No. 17), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Goetze T. O. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21 (43):12211 – 12217.
- Harrington J. A., Carter L. L., Basu B., Cook N. Drug development and clinical trial design in pancreatobiliary malignancies. *Curr Probl Cancer*. 2018;42 (1):73 – 94.
- Valle J. W., Lamarca A., Goyal L., Barriuso J., Zhu A. X. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. 2017;7 (9):943 – 962
- Okuda K., Nakanuma Y., Miyazaki M., Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002;17 (10):1049 – 1055

5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва 2018, стр. 13 – 17
6. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., Mosconi S., Beretta G., Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;116:11 – 31
7. Kim S. J., Akita M., Sung Y. N., Fujikura K., Lee J. H. et al. MDM2 Amplification in intrahepatic cholangiocarcinomas: its relationship with large-duct type morphology and uncommon KRAS mutations. *Am J Surg Pathol*. 2018;42 (4):512 – 521.
8. Horgan A. M., Amir E., Walter T., Knox J. J. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30 (16):1934 – 40.
9. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95 (8):1685 – 1695
10. Ebata T., Hirano S., Konishi M., et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. 2018;105 (3):192 – 202.
11. Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A., Watelet J., Hammel P. et al Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *Clin Oncol* 37:658 – 667
12. Primrose J. N., Fox R. P., Palmer D. H., Malik H. Z., Prasad R., Mirza D. et al Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019, 20 (5):663 – 673.
13. Kim T. H., Han S. S., Park S. J., Lee W. J., Woo S. M., Moon S. H., et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for resected extrahepatic biliary tract cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81 (5): 853 – 9.
14. Ben-Josef E., Guthrie K. A., El-Khoueiry A. B., Corless C. L., Zalupski M. M., Lowy A. M., et al. A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *Clin Oncol*. 2015;33 (24):2617 – 22.
15. Kim J. H., Won H. J., Shin Y. M., Kim K. A., Kim P. N. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196 (2):W205–9.
16. Kuhlmann J. B., Euringer W., Spangenberg H. C., Breidert M., Blum H. E., Harder J., et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24 (4):437 – 43.
17. Hyder O., Marsh J. W., Salem R., Petre E. N., Kalva S., Liapi E. et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (12):3779 – 86.
18. Al-Adra D. P., Gill R. S., Axford S. J., Shi X., Kneteman N., Liao S. S. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41 (1):120 – 7.
19. Konstantinidis I. T., Groot Koerkamp B., Do R. K., Gönen M., Fong Y., Allen P. J., D'Angelica M. I. Mar Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer* 2016;122 (5):758 – 65.
20. Долгушин Б. И., Сергеева О. Н., Францев Д. Ю., Кукушкин А. В., Панов В. О., Виршке Э. Р., и др. Внутривороточная фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*, № 3, стр. 106, 2016 г.
21. Gonzalez-Carmona M. A., Bolch M., Jansen C., Vogt A., Sampels M., Mohr R. U. et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Feb;49 (4):437 – 447.
22. Pereira S. P., Jitlal M., Duggan M., Lawrie E., Beare S., O'Donoghue P., Wasan H. S. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2018;3 (5):000379.
23. Valle J., Wasan H., Palmer D. H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362 (14):1273 – 1281
24. Morizane C., Okusaka T., Mizusawa J. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). *J Clin Oncol*. 2018;36 (4):205 – 205.
25. Kim S. T., Kang J. H., Lee J., Lee H. W., Oh S. Y., et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Gemcitabine Plus Oxaliplatin as First-Line Therapy for Advanced Biliary Tract Cancers: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase Three, Non-Inferiority Trial. *Annals of Oncology*, mdz058, 20 February 2019

Обзоры и аналитика

26. Brieu B., Dahan L., De Rycke Y., et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des GastroEntérologues Oncologues: Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Cancer* 2015 Sep 15;121 (18):3290 – 7.
27. Lamarca A., Hubner R.A., David Ryder W., et al. Secondline chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25:2328 – 38.
28. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:156
29. Lamarca A., Palmer H. P., Wasan H. S., et al. A randomized phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy for patients with locally advanced / metastatic biliary tract cancer previously-treated with CisGem chemotherapy, 2019 ASCO Annual Meeting.
30. C. Neuzillet, A. C. Gardini, B. Brieu>d et al. Prediction of Survival With Second-Line Therapy in Biliary Tract Cancer *Eur. J. Cancer*; Mar 12, 2019 ESMO 2018 Congress
31. Simile M. M., Bagella P., Vidili G., Spanu A., Manetti R., et al. Targeted Therapies in Cholangiocarcinoma: Emerging Evidence from Clinical Trials *Medicina* 2019;55 (2):42.
32. Sia D.; Tovar V.; Moeini A.; Llovet J. M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013 10;32 (41):4861 – 70.
33. Yoshikawa D.; Ojima H.; Iwasaki M.; Hiraoka N.; Kosuge T.; Kasai S.; Hirohashi S.; Shibata T. Clinicopathological and prognostic significance of *EGFR*, *VEGF*, and *HER2* expression in cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer* 2008;98:418 – 425.
34. Walter D.; Hartmann S.; Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017;55:575 – 581.
35. Перегудова М. В., Зарецкий А. Р. Бредер В. В., Романова К. А., Мороз Е. А., Лактионов К. К. Эффективность таргетной терапии у пациентки с *BRAF*- позитивной метастатической холангиокарциномой. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* 2017; 144 (8): 87 – 90.
36. Roa I., de Toro G., Schalper K., de Aretxabala X., Churi C., Javle M. Overexpression of the *HER2/neu* Gene: A New Therapeutic Possibility for Patients With Advanced Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2014 Mar;7 (2):42 – 8.
37. Heeke A. L., Pishvaian M. J., Lynce F., Xiu J., Brody J. R., Chen W. J., et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2018.
38. Lee, J.; Park, S.; Chang, H. M.; Kim, J. S.; Choi, H. J.; Lee, M. A.; et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13 (2):e49
39. Ferraro D., Goldstein D., O'Connell R. L., et al. TACTIC: a multicentre, open-label, single-arm phase II trial of panitumumab, cisplatin, and gemcitabine in biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78 (2):361 – 367
40. Vogel A., Kasper S., Bitzer M., et al. PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin / gemcitabine chemotherapy in *KRAS* wildtype patients with biliary cancer-a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. *Eur J Cancer.* 2018 Mar;92:11 – 19.
41. Malka D., Cervera P., Foulon S., et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (8)
42. Iyer R. V., Pokuri V. K., Groman A., et al. A multicenter Phase II study of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab for locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41 (7): 649 – 655.
43. Larsen F. O., Markussen A., Diness L. V., Nielsen D. Efficacy and safety of capecitabine, irinotecan, gemcitabine, and bevacizumab as second-line treatment in advanced biliary tract cancer: a Phase II cancer: A Phase II Study. *Oncology.* 2018 Aug;23 (8):919 – 927
44. Lubner, S. J.; Mahoney, M. R.; Kolesar, J. L.; Loconte, N. K.; Kim, G. P.; Pitot, H. C.; et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: A phase II Consortium study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3491 – 3497
45. Moehler M., Maderer A., Schimanski C., et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer.* 2014;50 (18):3125 – 3135.
46. Neuzillet C., Seitz JF, Fartoux L, et al. Sunitinib as second-line treatment in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (SUN-CK phase II trial): safety, efficacy, and updated translational results. *J Clin Oncol.* 2015;33 (3 Suppl): 343 – 343.
47. Santoro A., Gebbia V., Pressiani T., et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol.* 2015;26 (3):542 – 547.

48. Fontugne J., Augustin J., Pujals A., et al. PD-L1 expression in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8 (15):24644 – 24651.
49. Bang Y. J., Doi T., Braud F. D., et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015 51 (3):S112
50. Sahai V., Griffith K. A., Beg M. S., Zalupski M. A multi-center randomized phase II study of nivolumab in combination with gemcitabine / cisplatin or ipilimumab as first line therapy for patients with advanced unresectable biliary tract cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36 (15 Suppl).
51. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation.
52. Silkin S., Startsev S., Krasnova M. et al. Complete Clinical Response of *BRAF*-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab, and Irinotecan. *J Gastrointest Cancer*. –2015. — Dec 19.
53. Marabelle A, Le D. T., Ascierto P. A., et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability / Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study *Clin Oncol*. 2019 Nov 4.

