

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ В ОНКОЛОГИИ

- 5 По следам XXIII Российского онкологического конгресса: дискуссия «Станет ли вся лучевая терапия протонной?»
- 18 Экспрессия тирозинкиназных рецепторов на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови больных почечно-клеточным раком и здоровых добровольцев

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 25 Сравнение иммуногистохимических тестов в рамках исследования CLOVER Российского общества клинической онкологии
- 32 Результаты сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 42 Первичная меланома пищевода. Обзор литературы, клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 49 Применение таргетной терапии в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы
- 59 Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- 70 Периоперационное использование анти-EGFR-антител при операбельных и потенциально операбельных метастазах колоректального рака в печень. Оправдывает ли повышение резектабельности возможные риски?



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 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2019

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



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

Злокачественные опухоли

Том 9 №4 • 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, проф., 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:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 0237

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 60x84/8
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, Prof., 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 #4 • 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

Дискуссионные вопросы в онкологии

- 5 ПО СЛЕДАМ XXIII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА: ДИСКУССИЯ «СТАНЕТ ЛИ ВСЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОННОЙ?»
Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, Н.А. Воробьев
- 18 ЭКСПРЕССИЯ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ
М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, Д.А. Хоченков, С.А. Ашуба, Ю.А. Хоченкова, И.В. Тимофеев

Собственные исследования

- 25 СРАВНЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ CLOVER РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Л.Э. Завалишина, П.Э. Повилайтите, Н.А. Савелов, Ю.Ю. Андреева, А.В. Петров, Г.А. Раскин, Е.А. Харитонова, И.М. Пугач, А.А. Румянцев, Г.А. Франк, Е.Н. Имянитов, И.В. Тимофеев, С.А. Тюляндин
- 32 РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА
А.В. Потапова, И.А. Гладилина, А.В. Петровский, В.А. Черняев, В.Н. Шолохов, Б.В. Бухаркин, М.И. Нечушкин, Р.К. Валиев, Ю.С. Сергеев, Л.Е. Ротобельская, А.В. Назаренко

Клиническое наблюдение

- 42 ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА ПИЩЕВОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Н.М. Киселев, Н.В. Бобров, Д.М. Кучин, Г.Г. Торгомян, Л.В. Шкалова, М.Г. Фурман, В.Е. Загайнов

Обзоры и аналитика

- 49 ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.З. Исянгулова, Р.Ш. Хасанов, Р.Ф. Еникеев
- 59 МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КАК УНИКАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ И ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ
А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.С. Цуканов, Ю.А. Шелыгин, И.А. Покатаев, Е.О. Игнатова, Г.Г. Хакимова, М.А. Фролова, С.А. Тюляндин

Мнение эксперта

- 70 ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ-EGFR АНТИТЕЛ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПЕРАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ. ОПРАВДЫВАЕТ ЛИ ПОВЫШЕНИЕ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ?
Н.В. Жуков

CONTENTS

Discussion questions in oncology

- 5** BACK TO THE XXIII RUSSIAN ONCOLOGY CONGRESS:
WILL RADIOTHERAPY SOON BECOME ENTIRELY THE PROTON ONE?
N.V. Dengina, T. Mitin, N.A. Vorobjov
- 18** EXPRESSION OF TYROSINE KINASES RECEPTORS ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN
PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AND HEALTHY VOLUNTEERS
M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya, D.A. Khochenkov, S.A. Ashuba, Yu.A. Khochenkova, I.V. Tsimafeyev

Own Research

- 25** COMPARISON OF IMMUNOHISTOCHEMICAL TESTS IN THE CLOVER STUDY
BY RUSSIAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
L.E. Zavalishina, P.E. Povilaitite, N.A. Savelov, Yu.Yu. Andreeva, A.V. Petrov, G.A. Raskin, E.A. Kharitonova, I.M. Pugach, A.A. Rummyantsev, G.A. Frank, E.N. Imyanitov, I.V. Tsimafeyev, S.A. Tjulandin
- 32** OUTCOMES OF COMBINED RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PROSTATE CANCER
A.V. Potapova, I.A. Gladilina, A.V. Petrovsky, V.A. Chernyaev, V.N. Sholokhov, B.V. Bukharkin, M.I. Nechushkin, R.K. Valiev, Yu.S. Sergeev, L.E. Rotobelskaya, A.V. Nazarenko

Clinical observation

- 42** PRIMARY MALIGNANT MELANOMA OF THE ESOPHAGUS. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE
N.M. Kiselev, N.V. Bobrov, D.M. Kuchin, G.G. Torgomyan, L.V. Shkalova, M.G. Furman, V.E. Zagaynov

Reviews & Analysis

- 49** TARGETED THERAPY FOR GASTROINTESTINAL AND PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS
A.Z. Isyangulova, R.Sh. Khasanov, R.F. Enikeev
- 59** MICROSATELLITE INSTABILITY AS A UNIQUE CHARACTERISTIC OF TUMORS AND A PREDICTOR OF RESPONSE TO
IMMUNE THERAPY
A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, A.S. Tsukanov, Yu.A. Shelygin, I.A. Pokataev, E.O. Ignatova, G.G. Khakimova, M.A. Frolova, S.A. Tjulandin

Expert Opinion

- 70** PERIOPERATIVE USE OF ANTI-EGFR ANTIBODIES IN RESECTABLE AND POTENTIALLY RESECTABLE LIVER METASTASES
N.V. Zhukov

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-5-17

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Воробьев Н.А. По следам XXIII Российского онкологического конгресса: дискуссия «станет ли вся лучевая терапия протонной?». Злокачественные опухоли. 2019;9 (4):5–17

ПО СЛЕДАМ XXIII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА: ДИСКУССИЯ «СТАНЕТ ЛИ ВСЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОННОЙ?»

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², Н.А. Воробьев³

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

2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

3. Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлены два мнения в отношении протонной лучевой терапии, ее физических основ, дозиметрических особенностей и клинической эффективности в сравнении с более традиционным фотонным облучением, а также мнение авторов в отношении целесообразности расширения показаний к протонной терапии и открытия новых центров по лечению протонами в мире. Данный обзор стал продолжением дискуссионной сессии по протонной терапии, состоявшейся на XXIII Российском онкологическом конгрессе в ноябре 2019 года.

Ключевые слова: протонная терапия, фотонная лучевая терапия

Несмотря на то, что ноябрь 2019 года с его важнейшим событием для онкологической общественности нашей страны — XXIII Российским онкологическим конгрессом — остался позади, и мы с новыми надеждами смотрим в наступивший 2020, хочется оглянуться, чтобы более пристальное внимание уделить одной из тем состоявшейся на конгрессе дискуссионной сессии — протонной терапии. Подобный вопрос — станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? — нередко всплывал на сессиях различных международных конгрессов десять-пятнадцать лет назад, когда мир анализировал первый долговременный опыт применения протонного излучения для лечения больных со злокачественными опухолями различных локализаций. Тогда же в большом количестве начали появляться и доклады, и публикации по результатам проспективных клинических исследований по применению продвинутых технологий фотонного облучения — IMRT, IGRT, VMAT, RapidArc, SBRT и т. д., несколько заслонив собой всегда существовавший интерес к протонной терапии. Все в нашей жизни развивается в соответствии с законами диалектики, и на новом витке нашей реальности мы видим возрождение интереса к данному виду лучевой терапии: тема протонов не раз затрагивается для рассмотрения в различных аспектах, и отнюдь не только на радиотерапевтических конгрессах. В России в настоящее время функционирует два протонных центра — в Санкт-Петербурге и Димитровграде (Ульяновская область), оба открыты относительно недавно, но в ближайшие годы планируется строительство и запуск еще нескольких цен-

тров. Если радиационные онкологи имеют более-менее четкие представления о протонах, то у представителей других специальностей они весьма размыты, и вопросов о спектре применения протонной терапии, о возможных преимуществах или недостатках этого метода всегда бывает немало. Интерес подогревается и вопросами пациентов, которые нередко спрашивают своих лечащих врачей: стоит ли искать пути попадания на протонную лучевую терапию, зная, что это лечение в большинстве случаев влетит в немалую копеечку? Предпочтительнее ли оно, нежели облучение в родном городе на аппаратах, через которые проходят тысячи других пациентов ежегодно, и если да — то чем? И главное — является ли этот метод гарантией успеха, некоей радиотерапевтической панацеей? Вряд ли большинство из нас имеет точные ответы на все эти и многие другие вопросы, поэтому в качестве основных лекторов дискуссионной сессии были приглашены специалисты, знающие о протонной терапии не понаслышке: Николай Андреевич Воробьев, заведующий отделением протонной терапии Медицинского института им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, и Тимур Митин из Орегонского университета здоровья и науки, США. Увы, не все желающие смогли посетить сессию, чтобы узнать мнение экспертов, да и времени на вопросы и обсуждение темы после докладов оставалось мало. Но, учитывая немалый интерес онкологического сообщества к этой проблеме, мы возвращаемся к теме протонной терапии в статье-дискуссии: содержание лекций «ЗА» и «ПРОТИВ» и стали основой этой публикации.

Дискуссионные вопросы в онкологии

Николай Воробьев: Станет ли вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ЗА»

Ионизирующее излучение в терапии онкологических заболеваний применяется более 100 лет. На протяжении всего периода существования радиационная онкология постоянно совершенствуется: место рентгеновских и гамма-аппаратов заняли высокоэнергетические линейные ускорители, многолепестковые коллиматоры дают возможность создавать поля сложной формы. Методика модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Интеграция с компьютерной и магнитно-резонансной томографией помогает улучшить визуализацию, определение объемов и зон облучения. Синхронизация облучения с дыханием пациента позволяет компенсировать смещения мишени и органов риска, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения.

Противоопухолевый эффект лучевой терапии в большей степени определяется дозой ионизирующего излучения. В тоже время безопасность лечения напрямую зависит от того, насколько удалось снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Несмотря на технический прогресс, в некоторых случаях методика фотонной терапии не позволяет подвести необходимую туморцидную дозу таким образом, чтобы избежать тяжелых лучевых повреждений.

В отличие от других видов излучений, глубинное распределение дозы для протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум — «пик Брэгга» (рис. 1). Амплитуда этого пика в три-четыре раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Протонная терапия является в настоящее время наиболее мощным средством для получения высокой конформности дозных распределений, позволяя значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками

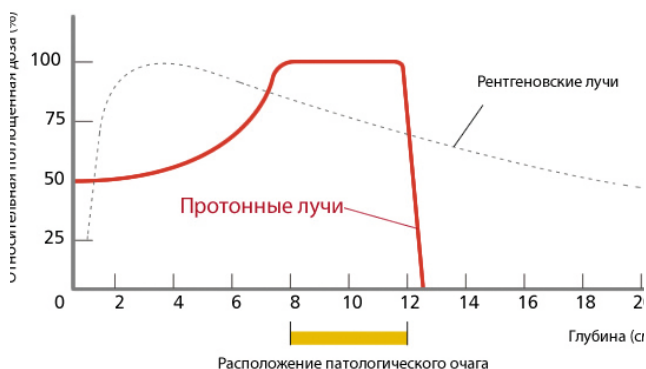


Рисунок 1. Распределение дозы излучения в зависимости от глубины проникновения.

фотонов и электронов, даже если мишень вплотную прилежит к критическим структурам организма, и безопасно увеличивая ее на опухоли. Более высокая доза приводит, соответственно, к повышению вероятности гибели раковых клеток [1].

Впервые предположение о возможности применения протонов в клинической практике высказал Роберт Ратбун Уилсон — американский физик, работавший в области ядерной физики и ускорителей частиц. В 1946 году Уилсон на страницах журнала «Radiology» высказал предположение о том, что протонный пучок может применяться в клинической практике. Однако, хотя это заявление было сделано в 1946 г., первый клинический Центр протонной терапии был открыт лишь спустя 40 лет — Loma Linda University Medical Center. В клинической практике протонная терапия применяется уже более 30 лет.

Технические системы для доставки дозы в протонной терапии постоянно совершенствуются. Несколько лет назад было представлено второе поколение систем для протонного облучения — система сканирования карандашным пучком (Pencil beam scanning). В результате процесс планирования облучения существенно упростился и сегодня занимает столько же времени, сколько и в случае фотонной терапии, также значительно снизилась стоимость оборудования. Быстрое техническое развитие и снижение стоимости систем для протонной терапии повысило доступность методики, что немедленно отразилось на динамике открытия новых центров протонной терапии.

Основные потенциальные клинические преимущества протонной терапии связаны со значительным снижением лучевой нагрузки на здоровые ткани. Это позволяет снизить частоту и выраженность лучевых реакций, снизить риск инвалидизации после лечения и риск развития радиоиндуцированных опухолей. За счет снижения токсичности появляется возможность более широко применять комбинированное химиолучевое лечение, уменьшить токсичность при проведении повторных курсов лучевой терапии в случае рецидива. В некоторых клинических ситуациях, за счет высокой конформности, протонная терапия позволяет повысить эффективность лечения путём увеличения дозы облучения. Это имеет важное значение в случае так называемых «радиорезистентных» опухолей.

Опухоли центральной нервной системы

Особенности расположения опухолей ЦНС существенно ограничивают возможности фотонной лучевой терапии. Доза, необходимая для достижения стойкого контроля над опухолью, зачастую превышает значения, допустимые для органов риска. В подобной ситуации радиотерапевту приходится принимать сложные клинические решения, делая выбор между подведением высокой дозы, способной обеспечить противоопухолевый эффект, и риском повре-

ждения жизненно важных структур. Даже в том случае, если удастся избежать летальных лучевых повреждений, существует высокий риск развития тяжелых нейрокогнитивных расстройств, которые могут быть временными у взрослых, но у детей часто носят необратимый характер. Исследования по сравнению протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС показывают, что применение пучка протонов позволяет значительно снизить нагрузку на здоровые ткани [2], в частности, при проведении краниоспинального облучения. При использовании фотонов все структуры, находящиеся в проекции спинного мозга вплоть до передней грудной (пищевод, щитовидная железа, сердце) и передней брюшной стенки (кишечник, желудок), подвергаются облучению. При этом существенная лучевая нагрузка приходится на скелет и костный мозг (тела позвонков, ребра, грудина, кости таза). Применение протонной терапии позволяет избежать облучения перечисленных выше здоровых тканей, при этом снизив дозу практически до нуля, не доходя до переднего края тел позвонков. В 2013 году были опубликованы результаты исследования по оценке токсичности при проведении протонного и фотонного краниоспинального облучения у 40 взрослых пациентов, медиана наблюдения составила 57 месяцев. В группе протонного облучения было отмечено многократное снижение частоты таких осложнений, как потеря веса (16% при использовании протонов против 64% при фотонах, $p=0.004$), тошнота и рвота (26% против 71%), эзофагит (5% против 57%, $p<0.001$), и т. д. [3].

Хордома, хондросаркома

Заболеваниями, при которых протонная терапия применяется наиболее широко, являются хордомы и хондросаркомы основания черепа. Такие опухоли редко могут быть удалены хирургически. Применение лучевой терапии также ограничено из-за расположения опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур — ствола головного мозга, черепных нервов, спинного мозга. Конформная лучевая терапия в дозах 50–60 Гр не обеспечивает требуемого противоопухолевого эффекта, демонстрируя неудовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости (менее 25% за 5 лет) [4]. Более высокие дозы могут привести к необратимым повреждениям структур головного мозга и летальному исходу. В тоже время, использование протонного пучка позволяет подводить дозы до 72 Гр и более, при этом демонстрируя низкие показатели токсичности [5], что способствует значительному повышению безрецидивной выживаемости. Так, в исследованиях, проводимых в клинике Paul Scherrer Institute с применением методики модулированной по интенсивности протонной терапии (IMPT), медиана дозы составила 73,5 Гр при хордоме и 68,4 Гр при хондросаркоме. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81% и 94% для хордом и хондросарком соответственно.

Токсичность 3–4 степени на протяжении 5 лет не превысила 6% [6,7].

Поскольку для хордом и хондросарком свойственна высокая частота рецидивирования, пациенты часто нуждаются в проведении повторных курсов облучения. В 2013 году McDonald и соавторы опубликовали результаты проведения повторного курса протонной терапии у 16 пациентов с рецидивом хордомы. У 8 пациентов перед повторным облучением было выполнено частичное удаление опухоли. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85%, двухлетняя общая выживаемость — 80%. Нежелательные явления 4 степени были отмечены у 1 пациента, токсичности 5 степени отмечено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протонная терапия может эффективно применяться при необходимости проведения повторных курсов облучения по поводу рецидивов, демонстрируя высокие показатели локального контроля и выживаемости в тех ситуациях, когда выбор лечебных методик ограничен [8].

Рак легкого

Стандартом лечения неоперабельных форм местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является проведение комбинированной химиолучевой терапии. При этом показатели выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, в то время как большинство пациентов страдают от выраженной токсичности, связанной с лечением. При проведении лучевой терапии в дозах 60–64 Гр в комбинации с химиотерапией 5-летняя выживаемость не превышает 15%, медиана выживаемости — 18–20 месяцев, а частота рецидивов достигает 80%. Более чем у 50% пациентов отмечаются серьезные, жизнеугрожающие токсические реакции, такие как пневмонит и эзофагит III и более степени. Исследования по изучению эскалации дозы фотонов до 74 Гр показали, что наряду со снижением риска рецидива, существенно возрастает частота летальных осложнений, смертность от которых превышает возможные положительные эффекты при использовании высоких доз излучения [9–11]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее повышение дозы при использовании фотонов у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, по всей видимости, невозможно. В тоже время, в исследовании, проведенном в клинике MD Anderson Cancer Center, было продемонстрировано, что применение протонной терапии в дозе 74 Гр позволяет повысить медиану выживаемости (29,4 месяца), снизив частоту рецидивов до 20%, а также значительно снизить частоту и выраженность лучевых реакций (дерматит 11%, эзофагит 11%, пневмонит 2%) [12].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной эскалации дозы при помощи протонной терапии с целью увеличения выживаемости, снижения частоты рецидивов, снижения токсичности и возможной интенсификации химиотерапии. В клинике MD Anderson Cancer

Дискуссионные вопросы в онкологии

Center в настоящее время идет набор пациентов в исследование 3 фазы по сравнению эффективности фотонной и протонной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Опухоли головы и шеи

В большом количестве работ по сравнению планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на органы риска в случае применения протонов [13–19].

Подведение туморицидных доз к опухолям, расположенным в области основания черепа, затруднено, а в некоторых случаях невозможно по причине близкого расположения ствола головного мозга. Частота и тяжесть осложнений фотонной лучевой терапии опухолей головы и шеи заставляет снижать дозу, проводить незапланированные перерывы в облучении и заканчивать курс ранее запланированного срока. Применение фотонной 3D-конформной лучевой терапии при опухолях околоносовых пазух приводит к слепоте вследствие ретинопатии или нейропатии зрительного нерва у 24–40% пациентов [20–21]. Работы по сравнительной оценке дозного распределения показали явное преимущество протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух [22]. В исследование Okano и соавт. было включено 13 пациентов с синоназальной карциномой T4b стадии, которым проводилась химиотерапия с последующим курсом протонной лучевой терапии. Полный регресс был отмечен у 85% пациентов, потери зрения или некроза головного мозга не выявлено ни у одного пациента [23]. В другом исследовании оценивались возможности протонной терапии в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением у пациентов с опухолевым поражением клиновидных пазух. Показатели двухлетнего локального контроля при дозе 76 Гр составили 86%, 2-летняя безрецидивная выживаемость 31%, 2-летняя общая выживаемость 53%. У 6 пациентов отмечен мукозит 3 степени, офтальмопатии 3–4 степени не выявлено [24].

В терапии опухолей носоглотки и ротоглотки предпочтение отдается химиолучевому лечению. Современная фотонная терапия с применением методики IMRT позволяет снизить частоту таких осложнений, как ксеростомия и дисфагия. Однако многими авторами было показано существенное преимущество протонной терапии, заключающееся в лучшем покрытии мишени предписанной дозой излучения и снижении нагрузки на здоровые ткани [25, 26]. Ввиду данного обстоятельства протонная терапия может применяться не только в терапии первичных опухолей носо- и ротоглотки, но и у пациентов с рецидивом после лучевого лечения. В исследовании Lin и соавторов представлен опыт лечения 16 пациентов

с рецидивом опухоли носоглотки после курса фотонной лучевой терапии. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели двухлетнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 50% [27]. Из серьезных нежелательных явлений отмечены язва слизистой носоглотки (1 пациент) и остеонекроз (1 пациент). Осложнений со стороны органов центральной нервной системы не отмечено.

Злокачественные опухоли у детей

Среднее число ежегодно регистрируемых злокачественных опухолей у детей увеличилось за последнее десятилетие на 20%. В большинстве случаев лучевая терапия является неотъемлемым компонентом, значительно повышая эффективность лечения. В тоже время, облучение способно оказывать пагубное воздействие, замедляя рост и развитие костей, мышц, органов нервной системы. Также повышается риск развития радиоиндуцированных опухолей. По данным литературы, риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, в детстве получавших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС, составляет 10,7% [28]. Вторичные опухоли являются второй по частоте причиной смерти у данной группы пациентов [29]. Также они являются основной причиной гибели тех, кто преодолел 10-летний рубеж с момента лечения [30].

В немногочисленных клинических исследованиях отмечено, что проведение протонной терапии сопровождается существенно меньшим риском развития вторичных радиоиндуцированных опухолей, нежели при использовании фотонов. В одном из ретроспективных исследований оценивался риск развития вторичных опухолей у взрослых, получавших протонную и фотонную лучевую терапию. В каждую группу было набрано по 558 пациентов с медианой наблюдения около 6 лет. Частота развития вторичных опухолей после облучения протонами была ниже и составила 6,9 случаев на 1000 пациентов против 10,3 в группе фотонной терапии [31].

Применение протонной терапии при краниоспинальном облучении также должно способствовать снижению риска развития радиоиндуцированных опухолей. В исследованиях, основанных на математическом моделировании и данных о биологических эффектах ионизирующего излучения, предиктивный риск развития вторичных опухолей оказался в 4–10 раз выше, а предиктивный риск смерти от вторичных опухолей в 2–5 раз выше при использовании фотонной лучевой терапии, чем в случае применения протонов [32]. При оценке рисков, связанных с проведением краниоспинального облучения у пациентов с медуллобластомой было установлено, что вероятность развития радиоиндуцированных опухолей при использовании протонной терапии существенно ниже, чем при использовании фотонов и составляет 4% и 30%, соответственно [33].

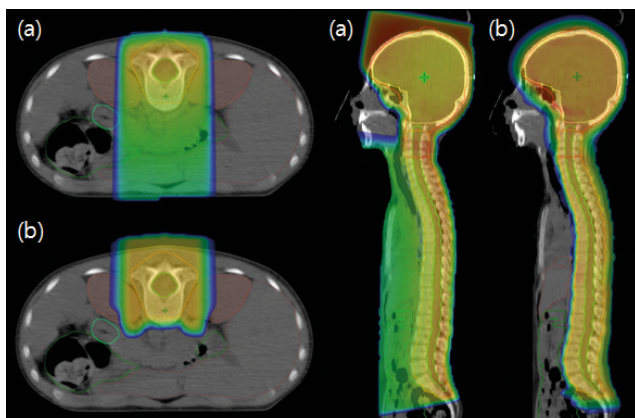


Рисунок 2. Распределение дозы при фотонной (а) и протонной (б) терапии.

Подобное преимущество протонной терапии является следствием значительного снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани (рис. 2) и наблюдается не только в случае краниоспинального облучения, но и при лечении ретинобластом, сарком костей и мягких тканей, рабдомиосарком и других злокачественных опухолей. Снижение риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей является важным фактором, свидетельствующим о необходимости применения протонной терапии у пациентов детского возраста.

Экономические преимущества

В ряде исследований было отмечено, что снижение риска развития постлучевых осложнений при использовании протонной терапии также приводит к значительному снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения за счет уменьшения расходов на лечение осложнений. Значительная экономия средств достигается путем снижения частоты развития таких побочных эффектов как потеря слуха, потеря зрения, кардиотоксичность, развитие радиоиндуцированных опухолей. Экономические расчеты, выполненные в условиях Шведской системы здравоохранения, показали более чем двукратное снижение расходов на лечение постлучевых осложнений в случае применения у детей протонной терапии, в отличие от фотонного облучения (см. таблицу). Снижение дозы на гипоталамус на 10 Гр при использовании протонов значительно снижает риск развития гормональной недостаточности и, следо-

Таблица. Стоимость фотонной и протонной лучевой терапии при медуллобластоме [34]

	Фотонная терапия	Протонная терапия	Различие
Лучевая терапия	5,622 \$	13,552 \$	x2,5
Лечение осложнений	44,905 \$	5,613 \$	x8
Всего	50,527 \$	19,165 \$	x2,6

вательно, позволяет сократить расходы на проведение последующей заместительной гормонотерапии.

В 2016 году был опубликован обзор исследований, посвященных оценке стоимости применения протонной терапии в зависимости от патологии и возраста пациентов [35]. Было установлено, что с точки зрения финансовой нагрузки на систему здравоохранения, применение протонной терапии может быть экономически эффективным при местнораспространенных формах НМРЛ, при терапии рака левой молочной железы, опухолей головы и шеи, у пациентов детского возраста.

Любую, даже самую эффективную методику лечения очень легко дискредитировать. Особенно в тот период, когда идет определение показаний для применения и места данной методики среди других видов терапии. Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность метода, является правильный отбор пациентов. Если активно набирать в группу протонной терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга, или проводить лечение только детям, но с глиомами ствола, то мы не увидим преимуществ протонной терапии. Чуда не произойдет, пациенты с изначально плохим прогнозом не станут жить дольше за счет применения протонов.

В разных центрах проблему отбора пациентов для протонной терапии решают по-разному. Где-то исходят из принципов экономической целесообразности, в других клиниках используют специальные прогностические модели, которые помогают оценить риски развития нежелательных явлений при использовании протонов и фотонов у пациента с тем или иным заболеванием. Исходя из физических особенностей протонов, можно выделить несколько групп пациентов, для которых применение протонной терапии является наиболее предпочтительным:

1. Пациенты, у которых в силу особенностей расположения опухоли невозможно подвести требуемую противоопухолевую дозу, не вызвав тяжелого лучевого повреждения здоровых тканей.
2. Пациенты из группы благоприятного прогноза, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и высоким риском дожить до вторичных радиоиндуцированных опухолей или поздней лучевой токсичности.
3. Пациенты, нуждающиеся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива.

В 2017 году Американское Общество Радиационных Онкологов (ASTRO) опубликовало специальный документ для страховых компаний, согласно которому покрытие расходов при использовании протонной терапии рекомендовано для пациентов с опухолями органа зрения, с доброкачественными и злокачественными опухолями спинного мозга, больным с опухолями основания черепа (в т. ч. хордомы), с гепатоцеллюлярным раком, всем пациентам детского возраста и пациентам, нуждающимся в проведении повторного курса лучевой терапии по поводу рецидива [36].

Дискуссионные вопросы в онкологии

Помимо перечисленных в данной статье злокачественных опухолей, протонная терапия также может иметь потенциальное преимущество при лечении рака прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, опухолей костей и мягких тканей (за счет снижения лучевой нагрузки на кишечник, мочевой пузырь, легкие, спинной мозг). Уменьшение патологического воздействия на костный мозг и снижение гематологической токсичности может способствовать более активному применению химиотерапии конкурентно с протонной лучевой терапией.

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Ежегодно стартуют новые проспективные исследования, посвященные изучению роли протонов в лечении онкологических заболеваний. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Тимур Митин: Станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной? Аргумент «ПРОТИВ»

Являются ли протоны более предпочтительными, чем фотоны, и станет ли вскоре вся лучевая терапия протонной?.. На мой взгляд, любые дебаты несут риск ошибки, поскольку мир не представляется лишь черным или белым для большинства аспектов нашей жизни. Однако я вполне убежден, что протоны пока не готовы полностью заменить фотоны и электроны в лучевой терапии. Надеюсь, что со временем протоны будут доступнее и дешевле и, следовательно, станут еще одной модальностью в арсенале радиационного онколога, в комбинации с фотонами и электронами, что выглядит наиболее предпочтительно для каждого индивидуального пациента на основании дозиметрических представлений. Вместе с тем моя уверенность в том, что протонные установки не способны заменить линейные ускорители электронов повсеместно, велика.

Я не хочу казаться Дон Кихотом, сражающимся с ветряными мельницами протонных центров. У меня был личный опыт лечения пациентов протонами в Массачусеттском Главном Госпитале в Бостоне. Теперь я работаю в академическом центре штата Орегон, где протонов нет, и когда меня спрашивают, нужны ли нашей клинике протоны, я всегда отвечаю, что пока считаю это неоправданным вложением капиталов. В трех часах от моего центра, в Сиэтле, есть протонный центр Вашингтонского Университета, куда я посылаю своих пациентов, когда считаю, что им протоны смогли бы потенциально улучшить результаты лечения. В среднем таких больных набирается не более 5 человек в год (педиатрической онкологией я не занимаюсь). И когда эти пациенты консультируются у моих коллег радиотерапевтов протонного центра Сиэттла, то по сравнительному анализу двух планов — с протонами и фотонами (а это является стандартной практикой в их центре) — только

половине из них мои коллеги рекомендуют протоны. На мой взгляд, выгоднее оплатить нескольким пациентам в год дорогу в Сиэтл и проживание в гостинице, чем строить новый протонный центр в Портленде.

Пик Брэгга реален, и нет никакого сомнения в том, что физические свойства протонов имеют определенные дозиметрические преимущества. К слову, многие выдающиеся радиационные онкологи утверждали, что превосходства фотонов настолько очевидны, что даже нет необходимости проводить рандомизированные исследования по их сравнению с фотонами, это неприемлемо и даже не этично [37–39].

Но протоны намного дороже фотонов, и это заставляет нас задуматься — а насколько велика должна быть клиническая разница, чтобы за нее больше платить? Представьте, что вы бронируете билет на рейс Москва-Лондон и видите, что один из рейсов быстрее других, минут на 5. Захотите ли вы платить на 50% больше за перелет, который быстрее лишь на 5 минут? А если бы разница была в 1 час?

В реальности система здравоохранения и авиационная индустрия во многом сравнимы, как минимум, по двум причинам: 1) прогресс и 2) конкуренция. Мы хотим летать быстрее и при этом безопаснее. А поскольку существует немало различных компаний — мы хотим летать дешевле. Точно так же мы хотим получить лечение более эффективное и менее токсичное. Мы надеемся получить лучшее из возможных видов лечения, независимо от цены — и при этом надеемся получить его бесплатно. Но что было бы, если бы нам надо было заплатить за лечение, дающее лишь 1% прибавки к 5-летней выживаемости? Что если выживаемость остается такой же, но токсичность на 1% ниже при применении в два раза более дорогостоящего вида лечения? И какова должна быть величина этой разницы в цене?

Если за нас платят, будь то государство или какая-то компания, то цена нас мало тревожит. Но страховые фирмы в США заявили, что не будут оплачивать лечение, которое не основано на доказательной медицине. В медицине только рандомизированное исследование может доказать,

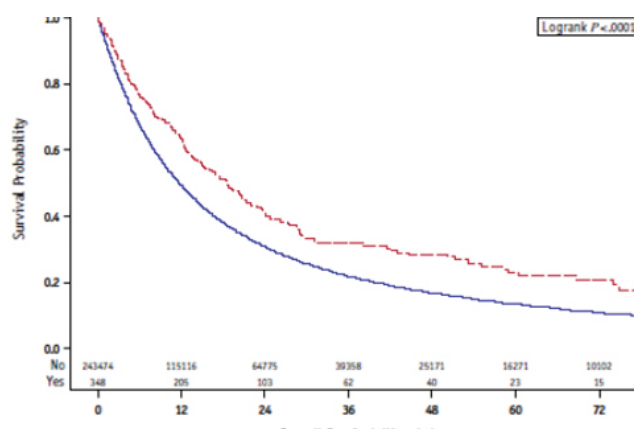


Рисунок 3. Общая выживаемость больных НМРЛ, получавших протонную либо фотонную лучевую терапию [40].

является ли одно лечение лучше другого. Все ретроспективные исследования могут только предположить такую вероятность, обозначить гипотезу, которую затем следует либо доказать, либо опровергнуть. И протоны не являются исключением.

Давайте возьмем несколько клинических примеров. Ретроспективный анализ Национальной раковой базы данных США показал, что больные, которые получали лучевую терапию протонами по поводу рака легкого, имели лучшую выживаемость, чем пациенты, пролеченные фотонами [40]. Таких выводов (подтвержденных соответствующими графиками, рис. 3) обычно бывает достаточно, чтоб пациент начал изыскивать возможность получения именно протонной терапии — а кто бы не хотел оказаться в числе принадлежащих верхней кривой?

Но почему протоны должны привести к лучшей выживаемости — если предписанные дозы были одинаковы? Возможно, облучение протонами более безопасно с точки зрения осложнений? Другое ретроспективное исследование из центра MD Anderson Cancer Center показало, что частота и эзофагитов, и, что важнее, пневмонитов была значительно ниже среди пациентов, пролеченных протонами, по сравнению с теми, кто получал фотонную лучевую терапию [41]. Фактически, аргументация в пользу протонов была сильна, причем настолько, что одна

пациентка 37 лет с немелкоклеточным раком легкого III N2 стадии после лобэктомии поехала в MDACC, когда она узнала, что ей надо пройти адъювантное облучение, и ей сказали, что протонная терапия — единственный путь избежать переоблучения сердца и легких, что протоны необходимы ей по медицинским показаниям! Страховая компания запросила мое мнение, и я затребовал лечебные планы как для протонов, так и для фотонов.

Честно говоря, требуется несколько минут, чтобы, взглянув поочередно на два плана, постараться понять, который из них выглядит дозиметрически более привлекательно (рис. 4).

Гистограммы доза-объем также были чрезвычайно похожи, возможно, с минимальными расхождениями по малым дозам. Максимум дозы на спинном мозге был ниже с протонами (8,91 Гр против 20,13 Гр с фотонами) — но осложнения начинаются, когда доза достигает 45 Гр. К примеру: вода закипает лишь при 100 градусах по Цельсию, поэтому неважно, достигла температура воды 8 градусов или 20 в данный момент — вода не закипит. Дозы на легких были тоже очень схожи, сердце оказалось вне облучения в обоих случаях. Должна ли страховая компания платить вдвое больше за протонную терапию, если IMRT план обеспечивает чрезвычайно схожие дозиметрические параметры? Должна ли эта молодая женщина на 6 недель

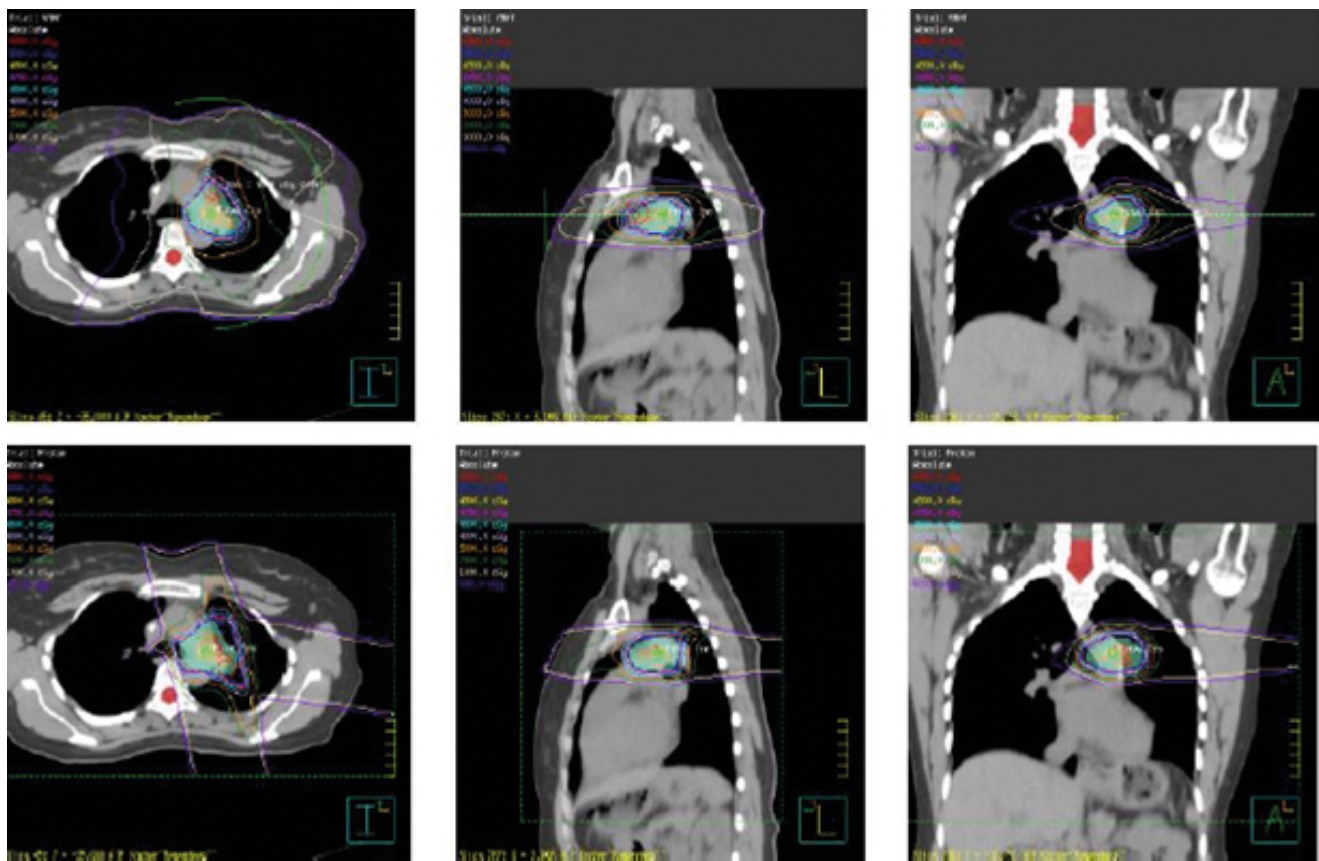


Рисунок 4. Дозиметрические планы при облучении фотонами и протонами.

Дискуссионные вопросы в онкологии

переезжать в другой город, платить за отель и питание, не видеть детей, не помогать им с домашним заданием, не жить обычной жизнью целых 6 недель, зная при этом, что она должна ценить каждый день этой жизни при ее диагнозе — немелкоклеточный рак легкого III стадии?!

Единственный путь ответа на этот вопрос — рандомизированное клиническое исследование. И врачи из MDACC и Massachusetts General Hospital смогли это осуществить [42]. Больные были рандомизированы в группы протонной или фотонной лучевой терапии. Для каждого пациента было создано по 2 плана — протоны и IMRT. Временами один план выглядел лучше другого, однако больных с приемлемыми IMRT планами было больше, чем с протонными, и это стало первой неожиданностью. Второй сюрприз обнаружился на момент анализа данных: протоны минимизировали дозу на сердце, но не на пищеводе или легких! Фактически, несмотря на то, что малые дозы на легком (V5 и V10) были ниже с протонами, высокие дозы на легких (V20) были реально выше также на протонных планах. Наконец, истина открылась в графиках, демонстрирующих, что происходит, когда протоны включаются в рандомизацию. Не оказалось разницы по частоте лучевого пневмонита, не было различий ни в локальном контроле, ни в общей выживаемости. По результатам проспективного рандомизированного клинического исследования протоны не были безопаснее фотонов, и они же не стали эффективнее фотонов.

Обратимся к другому примеру — рак пищевода. Есть немало опубликованных данных по дозиметрическим вычислениям с красивыми картинками, не ставящими под сомнение тот факт, что протоны лучше для больных раком пищевода. И снова, ретроспективное исследование из MDACC вышло с изначальным предположением, что протоны уменьшают легочную и гастроинтестинальную токсичность по сравнению с IMRT (еще раз: при сопоставлении ретроспективных данных). Не только токсичность, но даже и показатели выживаемости ретроспективно выглядели лучше при сравнении протонов с IMRT [43,44].

Но что происходит, когда сравнение проводится в рандомизированных клинических исследованиях? Результаты одного из них были представлены буквально недавно, в сентябре на ASTRO 2019 [45]. Сто семь больных раком пищевода были рандомизированы в группу IMRT либо протонного облучения на фоне химиотерапии, исследователи оценивали прежде всего общую токсичность лечения и выживаемость без прогрессирования. Дозиметрически протоны выиграли, снизив дозу на сердце, легких и печени и даже поддерживая более высокие дозы на опухоли. Повлияло ли это на общую выживаемость? Нет. Ок, помогло это хотя бы улучшить выживаемость без прогрессирования? Нет. Как насчет частоты ответов? Смогла ли более высокая доза на опухолевом объеме отразиться в виде более высокой частоты полных патоморфологических ответов? Нет, показатели полных и частичных ответов оказались сопоставимы в обеих группах. Тогда, возможно,

протоны оказались безопаснее и менее токсичны? Снова нет, как показала оценка качества жизни.

Рак простаты. В течение 2 лет в MGH мне приходилось лечить пациентов с раком простаты и протонами, и фотонами, наблюдая невероятно схожую частоту рецидивов, также как и схожую частоту осложнений со стороны прямой кишки. Ректальная токсичность, в частности, ректальная кровоточивость, обычно ассоциирована с более высокой дозой на передней стенке прямой кишки, которая получает такую же дозу, как и опухоль — и даже немного более высокую дозу с протонами, чем с фотонами. Я видел больных, прошедших протонную терапию по поводу локализованного рака простаты с диагностированным биохимическим рецидивом, видел много больных с ректальным кровотечением. Фактически, ретроспективные анализы предполагают, что применение протонов может быть ассоциировано с более высоким риском развития ректального кровотечения у больных раком простаты [46]. А вот совсем свежие данные — еще даже неопубликованные — от моих коллег из Вашингтонского Университета в Сиэтле [47]. У 50% больных развилось ректальное кровотечение I степени и у 25% — II степени после облучения простаты протонами. Проанализировав свои результаты, авторы поняли, что надо что-то менять.

Если мы хотим снизить ректальную токсичность при радикальном облучении простаты, для этого есть доказанный эффективный метод, который гораздо дешевле протонной терапии: все, что нужно сделать — поместить спейсер между простатой и передней стенкой прямой кишки, тем самым мы можем снизить риск любых осложнений со стороны этого органа с 9% до 2%, полностью ликвидировав токсичность степени 2+ [48]. Ректальное кровотечение перестает быть темой обсуждения при использовании спейсера. То же самое сделали мои коллеги в Вашингтонском университете — они стали использовать спейсер для своих пациентов, получающих протоны и добились хороших результатов. Только возникает вопрос — а зачем нужно использовать более дорогое (и более токсичное) лечение, если все равно приходится использовать спейсер?

Наконец, в добавление к отсутствию клинических преимуществ по результатам рандомизированных исследований, протоны тоже небезопасны. Вспомните ранние этапы экспериментов с рентгеновским излучением, когда ни физики, ни врачи не имели понятия ни о том, какие дозы безопасны, ни о радиационно-индуцированных опухолях. Радиационные источники внедрялись вручную. Существует немало технических аспектов, которые делают протоны небезопасными в руках неопытных врачей и — особенно — неопытных физиков.

Однорукавное пилотное исследование по протонной терапии анального рака, проведенное в MGH — учреждении с, возможно, наибольшим опытом в этой области среди всех центров мира — было основано на дозиметрических преимуществах лечения протонным пучком [49]. К сожа-

лению, двое больных во время лечения погибли, причем один из них — однозначно из-за возникших осложнений. Выживаемость и локальный контроль не были лучше по сравнению с фотонами. Токсичность 3 степени и выше также оказалась схожей с таковой при применении фотонов, по данным многочисленных проспективных исследований в Северной Америке.

Еще пример. Когда у детей, проходящих протонную лучевую терапию первичных опухолей головного мозга в проспективных исследованиях, зарегистрировали слишком высокую частоту некроза ствола мозга, NCI собрал панель экспертов — врачей, физиков, биологов, неврологов — и потребовал провести детальный анализ токсичности [50]. Более 6 с половиной сотен детей с опухолями задней черепной ямки проходили протонную лучевую терапию в 3 протонных центрах США — MGH, MDACC и университете Флориды. Частота симптомного некроза составила 2,38%, летальный некроз — у 0,4% пациентов. Радиационные онкологи и физики тщательно проанализировали планы всех пациентов с некрозом. Оказалось, что существует немало неопределенностей в отношении воздействия протонов на ткани. Относительная биологическая эффективность протонов не является универсально равной 1.1, как мы привыкли думать, а варьирует от ткани к ткани и от глубины к глубине. Фактически ОБЭ может увеличиться до 1.3 к концу пробега пучка — и, если пучок заканчивается как раз на стволе, ствол по сути получает гораздо большую дозу, чем мы планировали подвести, на 30% и даже выше. К тому же пик Брэгга заканчивается на определенной глубине, но вот ГДЕ точно — неизвестно. Этот феномен получил название «погрешность диапазона дозы». Из-за этой погрешности, с целью обеспечения адекватного покрытия опухоли, разные протонные центры добавляют различные отступы, которые в свою очередь прибавляют дополнительной токсичности протонам на органах, находящихся в непосредственной близости от мишени.

Я бы менее всего хотел, чтобы дети с опухолями головного мозга перестали получать протонную терапию, когда это возможно и клинически показано. Не стоит забывать, что и с IMRT может случиться некроз ствола мозга. NCI попросил Госпиталь Emory провести ретроспективный анализ подобных пациентов с опухолями задней черепной ямки, пролеченными с помощью IMRT [51]. И да, действительно, стволовой некроз — крайне негативное последствие любой лучевой терапии, как протонной, так и фотонной. Но оно может быть контролируемо при особо тщательном планировании. В университете Флориды более ранние протоколы лечения, позволявшие подведение больших доз к стволу мозга, приводили к очень высокому риску его некроза. Как только протоколы были выверены, и максимально возможные дозы на стволе были уменьшены, частота некрозов снизилась до нуля.

Таким образом, протонная терапия должна проводиться с высочайшей осторожностью и с наличием опыта персона-

ла. Протоны зачастую в литературе сравнивают с острейшим хирургическим скальпелем — что ж, если вы дадите более острый скальпель неопытному хирургу, только что вышедшему из института, и попросите его выполнить панкреато-дуоденальную резекцию, то, наиболее вероятно, риск осложнений будет неимоверно высок. То же самое и с протонами. То, что центр инвестировал 100 миллионов долларов и построил протонный центр, отнюдь не означает, что все показатели сразу начнут расти, а осложнения тут же уменьшатся. Я бы даже сказал, все будет с точностью до наоборот — центр будет проходить долгий и трудный путь становления, путь ошибок и их усвоения.

Если в клинике с фотонным ускорителем вполне может работать один врач и один физик, то протонная терапия сродни ракетной науке. Список физиков со степенью, работающих в протонном центре MDACC, составляет десятки имен. Число только физиков, работающих в протонном центре MGH, превышает семьдесят — высококлассных специалистов, обеспечивающих качество и безопасность (насколько это возможно) протонной лучевой терапии для каждого пациента. Описание процесса дозиметрического планирования и верификации плана для каждого больного в MGH, и реальное начало лечения каждого протонного пациента сродни запуску ракеты в космос. Все это требует опыта, экспертизы, людских ресурсов и финансирования. И при этом не исключает риск неудач.

Итак, на данный момент не существует рандомизированных исследований, которые бы показали какие-либо преимущества протонной терапии для онкологических больных. Поэтому миф, что протоны эффективнее и безопаснее — всего лишь миф, но становящийся религией. По данным постера, представленного на ASCO 2019 канадскими авторами [52], вебсайты центров протонной терапии вводят больных в заблуждение, утверждая, что протоны повышают шанс излечения (61% утверждений), минимизируют осложнения (85%) и приводят к улучшению качества жизни (39%).

Однако размножение протонных центров в мире имеет одно преимущество: то, что со временем опыта по применению протонов будет больше, и, будем надеяться, врачи в команде с медицинскими физиками научатся проводить более безопасную и не столь дорогую протонную лучевую терапию. Исследования в этой области активно продолжаются.

И все же я хочу быть оптимистом. Есть ли будущее у протонов? Есть ли шанс у них стать стандартным лечением? Да, есть — если мы докажем явное преимущество у метода облучения под названием FLASH-RT: когда вместо дозы в 1 Грей в минуту ткани получают более 40 Грей за секунду! Пока эта технология находится в стадии развития, но уже есть первые интригующие результаты экспериментов на животных, которые демонстрируют высокую эффективность и чрезвычайно низкую токсичность технологии [53]. И пока FLASH-RT возможна только с использованием протонов.

Дискуссионные вопросы в онкологии

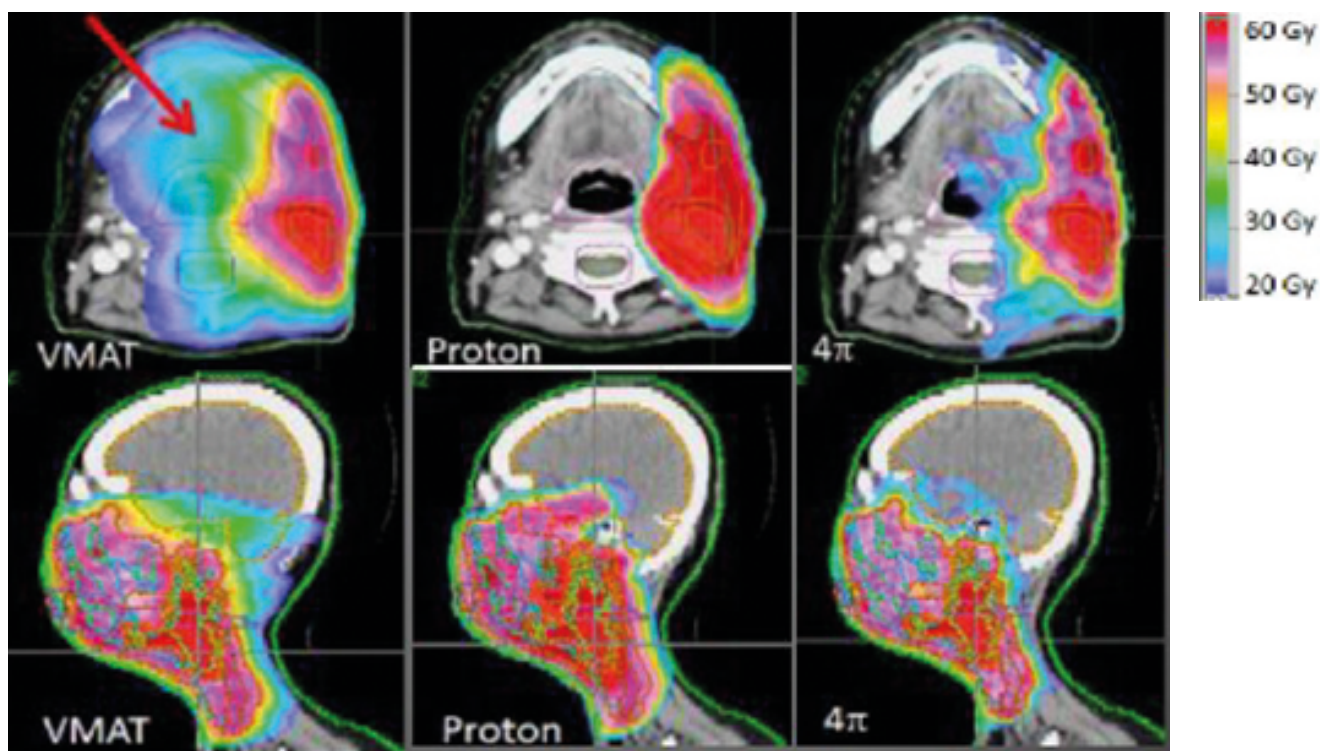


Рисунок 5. Изодозные распределения при использовании VMAT, протонного облучения и техники «4π» фотонной лучевой терапии при опухолях головы и шеи [54].

Но мы еще не используем все возможности фотонов в нашей практике. Взгляните на эти лечебные планы, находящиеся рядом друг с другом (рис. 5). Изодозное распределение справа с краю выглядит чрезвычайно схожим с тем, что в центре. В клинике университета UCLA разработана техника планирования «4π», осуществить которую можно на любом ускорителе путем оптимизации множественных некопланарных пучков с помощью продвинутого алгоритма планирования. Рискну утверждать,

что с подобной технологией мы сможем максимально приблизиться к протонным планам в большинстве клинических ситуаций, но по цене стандартной фотонной терапии.

...Между самолетом Конкорд и протонным ускорительным комплексом — как ни странно это звучит — масса схожего (рис. 6). И протоны, и сверхзвуковые пассажирские самолеты — отнюдь не новые изобретения: оба были разработаны больше 50 лет назад. И конкорды, и протон-

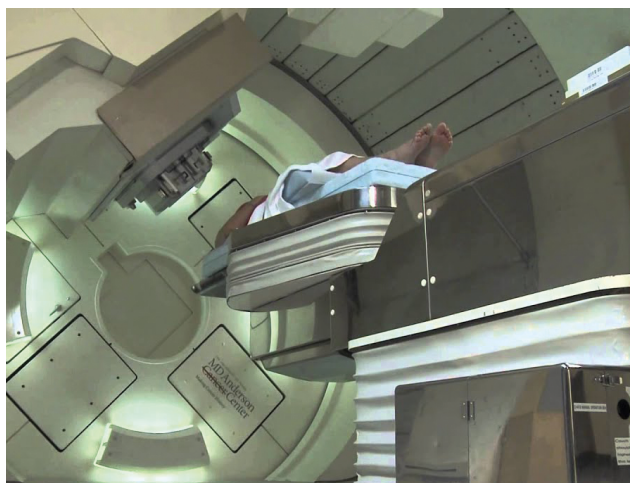


Рисунок 6. Сверхзвуковой самолет Конкорд и протонный ускоритель.

ные центры были как минимум в 10 раз дороже, чем их соперники — Боинги и линейные ускорители. Затраты на использование значительно выше. Только счет за годовую электроэнергию в протонном центре достигает 1 миллиона долларов — в отличие от максимум 8 тысяч долларов в клинике с линейным ускорителем. Последний Конкорд совершил полет в 2003 году. Не побоюсь предположить, что участь протонных центров была бы такой же, если

бы система здравоохранения функционировала исключительно по принципу затраты-потребности.

Однажды мы сможем летать на Луну или Марс, и нам однозначно придется летать туда на ракетах. Но для полета из Москвы в Санкт-Петербург в данный момент, да и в будущем, именно самолеты останутся более адекватными — более дешевыми, доступными и надежными. Такая же долгая и славная судьба, на мой взгляд, будет и у фотонов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор по лечебным вопросам Центра Томотерапии «R-Spei», Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

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

Николай А. Воробьев, к. м. н., заведующий отделением конформной лучевой терапии, Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-5-17

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Vorobjov N. A. Back to the XXIII Russian oncology congress: will radiotherapy soon become entirely the proton one? Malignant Tumours. 2019; 9 (4):5–17 (In Russ)

BACK TO THE XXIII RUSSIAN ONCOLOGY CONGRESS: WILL RADIOTHERAPY SOON BECOME ENTIRELY THE PROTON ONE?

N. V. Dengina¹, T. Mitin², N. A. Vorobjov³

1. Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Oregon Health and Science University, Portland, USA

3. Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia

Abstract

The article presents two opinions regarding proton radiation therapy, its physical basis, dosimetric specifics and clinical efficacy in comparison with more traditional photon irradiation, as well as the authors' opinions concerning the expanding indications for proton therapy and the rationale for opening new centers for proton treatment in the world. This review has become a continuation of the discussion session on proton therapy held at the XXIII Russian Oncology Congress in November 2019.

Keywords: proton therapy, photon radiation therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

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

Nikolay A. Vorobjov, MD, PhD, Head of Proton Therapy Department, Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Климанов В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ. — 2011.

Дискуссионные вопросы в онкологии

2. <https://cerncourier.com/a/the-changing-landscape-of-cancer-therapy/>
3. Brown AP et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86 (2):277–84. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2013.01.014.
4. Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci.* 2000;21:203–207.
5. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:59–68.
6. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: First long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1111–1118.
7. Rombi B, Ares C, Hug EB, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: Clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol.* 2013;86:578–584.
8. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:1107–1114.
9. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65 (4):1106–1111.
10. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract]. 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2011.
11. Cox JD: Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82 (3):1042–1044.
12. Sejjal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early Findings on Toxicity of Proton Beam Therapy with Concurrent Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer* 2011;117:3004–3013.
13. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
14. Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol.* 2006;80:263–267.
15. Miralbell R, Crowell C, Suit HD. Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:305–310.
16. Miralbell R, Lomax A, Cella L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824–829.
17. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Using a reduced spot size for intensity-modulated proton therapy potentially improves salivary gland-sparing in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82: e313-e319.
18. Yoon M, Ahn SH, Kim J, et al. Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: Intensity-modulated radiotherapy proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1477–1485.
19. Weber DC, Chan AW, Lessell S, et al. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol.* 2006;81:243–249.
20. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:599–605.
21. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck.* 2002;24:821–829.
22. Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:147–154.
23. Okano S, Tahara M, Zenda S, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:691–696.
24. Truong MT, Kamat UR, Liebsch NJ, et al. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: Treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck.* 2009;31:1297–1308.
25. Van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncol.* 2013;52:561–569.
26. Van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
27. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Repeat treatment with conformal proton therapyddose-volume histogram analysis. *Radiology.* 1999;213:489–494.

28. Armstrong, G. T. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010;14:298–303.
29. Mertens, A. C. et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl Cancer Inst.* 2008;100:1368–1379.
30. Morris, E. B. et al. Survival and late mortality in longterm survivors of pediatric CNS tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1532–1538.
31. Chung, C. S. et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87:46–52.
32. Zhang, R. et al. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother. Oncol.* 2014;113:84–88.
33. Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol.* 2005;44(6):554–562.
34. Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S. R., Jonsson, B. & Glimelius, B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2005;44:850–861.
35. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 2016 May 15;122(10):1483–501.
36. https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf
37. Glimelius B, Montelius A: Proton beam therapy — Do we need the randomized trials and can we do them? *Radiother Oncol* 83:105–109, 2007
38. Goitein M, Cox JD: Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 26:175–176, 2008
39. Bentzen SM: Randomized controlled trials in health technology assessment: Overkill or overdue? *Radiother Oncol* 86:142–147, 2008.
40. Higgins KA, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):128–137.
41. Sejjal S, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011 117(13):3004–13.
42. Liao Z, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non — Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(18):1813–1822.
43. Wang J. et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1;86(5):885–91.
44. Xi M. et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):667–676.
45. Lin SH et al. Results of a Phase II Randomized Trial of Proton Beam Therapy vs Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal Cancer. *ASTRO* 2019.
46. Sheets NC, et al., Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1611–20
47. Dinh, TT et al. Rectal Hydrogel Spacer Improves Late Gastrointestinal Toxicity Compared To Rectal Balloon Immobilization After Proton Beam Radiotherapy For Localized Prostate Cancer, In Press.
48. Hamstra DA et al., Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 97(5): 976–985, 2017.
49. Wo JH et al. A Pilot Feasibility Study of Definitive Concurrent Chemoradiation with Pencil Beam Scanning Proton Beam in Combination with 5 Fluorouracil and Mitomycin C for Carcinoma of the Anal Canal. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(4):733–733.
50. Haas-Kogan D. et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 May 1;101(1):152–168.
51. Feghali et al., Prospective Phase II Randomized Trial Comparing Proton Therapy vs Photon IMRT for newly Diagnosed GBM: Secondary Analysis Comparison of Progression Free survival between RANO vs. Clinical and Radiological Assessment. *ASTRO* 2019.
52. Corkum MT et al. Online advertising and marketing claims by providers of proton beam therapy: are they guideline based? *ASCO* 2019 poster.
53. Beyreuther E, et al. Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation. *Radiother Oncol.* 2019 Oct;139:46–50.
54. Sheng K. et al. Evolution of Ipsilateral Head and Neck Radiotherapy. *Current Cancer Therapy Reviews* 2014;10(4).

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-18-24

Цитирование: Волкова М.И., Ольшанская А.С., Хоченков Д.А., Ашуба С.А., Хоченова Ю.А., Тимофеев И.В. Экспрессия тирозинкиназных рецепторов на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови больных почечно-клеточным раком и здоровых добровольцев. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):18–24

ЭКСПРЕССИЯ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская¹, Д.А. Хоченков^{1,2}, С.А. Ашуба¹, Ю.А. Хоченкова¹, И.В. Тимофеев³

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
2. ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Тольятти, Россия
3. АНО «Бюро по изучению рака почки», Москва, Россия

Резюме

Введение: тирозинкиназные рецепторы (ТКР) играют важную роль в патогенезе почечно-клеточного рака (ПКР). ТКР изучались на клетках опухоли и эндотелия, однако наличие данных рецепторов на лимфоцитах не было показано. Целью настоящего исследования было изучение экспрессии рецепторных тирозинкиназ на субпопуляциях лимфоцитов у здоровых добровольцев и больных ПКР до и после удаления первичной опухоли.

Материалы и методы: в исследование были включены 19 больных ПКР pT1-T3N0/N+M0/M+, подвергнутых нефрэктомии, и 10 здоровых добровольцев. Образцы крови собирали однократно у здоровых доноров и дважды у больных ПКР непосредственно перед и через 180 дней после хирургического вмешательства. Выделение лимфоцитов и проточная цитометрия выполнялись по стандартным методикам. Проводился сравнительный анализ уровней экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах здоровых добровольцев и больных ПКР, а также при ПКР в динамике до и после операции. Выполнялся поиск корреляций между исходной экспрессией ТКР на лимфоцитах больных ПКР и характеристиками опухолевого процесса, а также прогнозом заболевания.

Результаты: на CD45+ мононуклеарных клетках периферической крови, а также субпопуляциях лимфоцитов CD3+ и CD8+ у здоровых добровольцев и больных ПКР, не получавших лечение, экспрессируются ТКР VEGFR-1, -2, -3, FGFR2, PDGFRα, β. Различий уровней экспрессии всех изученных ТКР между субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с ПКР не выявлено ($p > 0,05$ для всех). Уровень экспрессии ТКР на периферических клетках CD45+ у больных ПКР до лечения достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$ для всех). Степень снижения экспрессии ТКР коррелировала с категорией pT и наличием опухолевого венозного тромбоза. Через 180 дней после удаления первичной опухоли у больных ПКР отмечено достоверное увеличение уровней экспрессии VEGFR1 (на CD45+) и VEGFR2 (на CD8+, CD3+) ($p < 0,05$ для всех). Других значимых изменений продукции ТКР не выявлено. Выявить влияние экспрессии ТКР на исход ПКР не удалось.

Выводы: лимфоциты экспрессируют ТКР, их экспрессия более выражена у здоровых людей, чем у больных ПКР. После хирургического лечения наблюдается восстановление экспрессии ТКР.

Ключевые слова: лимфоциты, экспрессия тирозинкиназных рецепторов, VEGFR, FGFR, PDGFR, почечно-клеточный рак.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным и изученным гистологическим вариантом рака почки является светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) [1], ассоциированный с высокой частотой мутаций гена VHL [2]. Инактивация VHL приводит к экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией, (HIF) [3–5] и их мишеней, прежде всего, ростовых факторов и тирозинкиназных рецепторов (ТКР), включая рецепторы фактора

роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), а также рецепторы фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGFR). Ростовые факторы, активируя ТКР, оказывают митогенное действие на клетки опухоли, проангиогенное влияние на эндотелий и перициты, а также изменяют состав опухолевого микроокружения. Наиболее весомым подкреплением этих теоретических выкладок служит доказанная в проспективных исследованиях эффективность мультикиназных ингибиторов [6–9].

Удивительно, но несмотря на то, что воздействие на HIF-зависимые сигнальные пути уже пришло в клиническую практику, особенности экспрессии и прогностической роли ростовых факторов и тирозинкиназ у больных ПКР изучены мало. Завершенные работы, как правило, посвящены исследованию ТКР на опухолевых клетках и эндотелии. Лимфоциты периферической крови теоретически могут быть вовлечены в процессы взаимодействия иммунной системы и проангиогенных HIF-зависимых сигналов при раке почки. В доступной нам литературе мы не обнаружили данных об экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах.

Целью настоящего исследования является изучение экспрессии VEGFR, FGFR и PDGFR на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови у здоровых добровольцев и больных ПКР до и после удаления первичной опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика больных ПКР и здоровых добровольцев

В исследование были включены 19 больных ПКР pT1-T3N0/N+M0/M+, подвергнутых нефрэктомии, и 10 здоровых добровольцев. Медиана возраста больных ПКР составила 59,0 (33–75) лет, соотношение мужчин и женщин — 1,1:1. Большинство (17 (89,5%)) пациентов имели опухоль одной почки, у 2 (10,5%) больных были диагностированы двухсторонние опухоли. Медиана размеров опухоли составила 7,8 (2,5–19,0) см. В 13 (44,8%) случаях имелся опухолевый венозный тромбоз. У 9 (47,4%) пациентов до операции выявлены отдаленные метастазы, в том числе солитарные в 4 (21,1%) случаях. У 2 (21,1%) больных метастазы локализовались более чем в одном органе. Метастатическое поражение легких имело место в 6 (31,6%), надпочечников — в 4 (21,1%), костей — в 1 (5,3%) наблюдении.

Всем пациентам была выполнена нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией. В 13 (44,8%) наблюдениях произведена тромбэктомия. Пяти (26,4%) больным удалены метастатические очаги: в 4 (21,1%) случаях выполнена адреналэктомия по поводу метастаза в надпочечнике, в 1 (5,3%) — удаление костного метастаза. Полное удаление всех определяемых опухолевых очагов удалось осуществить в 13 (68,4%) случаях, у 6 (31,6%) пациентов операция имела циторедуктивный характер.

Гистологическое исследование во всех случаях подтвердило наличие ПКР. В 15 (78,9%) образцах верифицирован светлоклеточный, в 4 (21,1%) — несветлоклеточный вариант опухоли. Степень анаплазии G1–2 имела место в 13 (68,4%), G3–4 — в 6 (71,6%) препаратах. У 2 (10,5%) пациентов опухоль проросла в паранефральную клетчатку. Во всех 13 образцах ткань удаленного тромба была представлена разрастаниями ПКР, аналогичного первичной опухоли. Опухолевые очаги в удаленных надпочечниках и резецированной костной ткани имели строение метастазов ПКР.

Все пациенты, повергнутые радикальному хирургическому лечению, находились под динамическим наблюдением. После циторедуктивной нефрэктомии все 6 больных были классифицированы в группу промежуточного прогноза (согласно критериям IMDC) и получали противоопухолевое лечение: цитокины — 1 пациент (5,3%), анти-VEGF таргетную терапию — 5 (26,3%).

В исследование включено 10 здоровых доноров женского пола. Медиана возраста — $40,4 \pm 7,4$ (23–65) года.

Выделение лимфоцитов

Образцы крови собирали однократно у здоровых доноров и дважды — у больных ПКР (непосредственно перед и через 180 дней после хирургического вмешательства). Сбор крови производили в пробирки с покрытием EDTA (BD Biosciences). Периферические лимфоциты выделяли из цельной крови с использованием Ficoll-PaquePlus (GE Healthcare) и отделяли центрифугированием в течение 25 минут при 400 g. Клеточный осадок ресуспендировали в свежей среде RPMI 1640 (Gibco). Изолированные периферические лимфоциты были подготовлены для проточной цитометрии, как было описано ранее [10].

Проточная цитометрия

Изолированные периферические лимфоциты изучались непосредственно после выделения. Клетки инкубировали в течение 15 мин при 4°C с нормальными мышиными иммуноглобулинами (mIgG) (6 мкг мкг/10⁶ клеток) (Invitrogen, ThermoFisherScientific), затем инкубировали с мечеными флуорохромом антителами к поверхностным антигенам в течение 30 мин при 4°C (FITC анти-CD45, клон HI30, PE анти-VEGFR2, клон 7D4–6, PE анти-PDGFR α , клон 16. A1, PE анти-PDGFR β , клон 18. A2 (все Sony Biotech), PE анти-VEGFR1, клон D-2, PE анти-FGFR2, клон C-8 (SantaCruz Biotech). Клетки получали на проточном цитометре NovoCyte 2000R (ACEA Biosciences) и анализировали с использованием программного обеспечения NovoExpress v. 1.2.4. Для обеспечения строгого одноклеточного стробирования дублеты были исключены с использованием SSC и FSC высоты и ширины согласно рекомендациям сети проточной цитометрии. На всех этапах были использованы соответствующие контроли изотипа. Медиану интенсивности флуоресценции (MFI) рассчитывали путем вычитания значения флуоресценции соответствующего изотипического контроля из значения флуоресценции исследуемого маркера.

Методы статистической обработки данных

Все данные пациентов были внесены в базу данных на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ

Дискуссионные вопросы в онкологии

SPSS Statistics 19. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Общую выживаемость рассчитывали от даты хирургического вмешательства до смерти, безрецидивную выживаемость — от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива, выживаемость без прогрессирования — от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования ПКР. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Производилась оценка экспрессии ТКР на лимфоцитах периферической крови CD45+, CD3+, CD8+ у больных раком почки до и через 180 дней после нефрэктомии, а также на лимфоцитах периферической крови CD45+ у здоровых добровольцев.

Выявлено, что на мембране лимфоцитов периферической крови CD45+, а также субпопуляций лимфоцитов CD3+ и CD8+ у больных ПКР, не получавших лечения, экспрессируются VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2. Различий уровней экспрессии ТКР между субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с ПКР не выявлено ($p < 0,05$ для всех) (табл. 1).

Лимфоциты периферической крови CD45+ здоровых добровольцев также экспрессировали VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2. Отмечена достоверно более высокая экспрессия рецепторов тирозинкиназ, включая VEGFR1 и VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2 на CD45+ лимфоцитах периферической крови здоровых добровольцев по сравнению с больными ПКР, которым не удалена первичная опухоль ($p < 0,05$ для всех; табл. 2).

При изучении динамики уровней экспрессии ТКР у больных ПКР выявлена достоверно более высокая экспрессия VEGFR1 и VEGFR2 на CD45+ лимфоцитах периферической крови через 180 дней после удаления первичной опухоли по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для всех). Наличие неудаленных метастазов не влияло на динамику экспрессии VEGFR1, VEGFR2 (табл. 3).

Через 180 суток после нефрэктомии отмечено достоверное увеличение уровня экспрессии VEGFR2 на CD3+ ($p = 0,003$) и CD8+ ($p = 0,003$) лимфоцитах периферической крови больных ПКР до и через 180 суток после нефрэктомии (табл. 1). Других значимых изменений продукции ТКР не выявлено.

Проведен корреляционный анализ, направленный на выявление статистически значимых взаимосвязей экспрессии VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , β , FGFR2 на лимфоцитах периферической крови (CD45+, CD3+, CD8+) с характеристиками рака почки (категории Т, N, М, степень анаплазии G,

Таблица 1. Экспрессия рецепторов тирозинкиназ на CD45+, CD3+, CD8+ лимфоцитах периферической крови у больных раком почки до и через 180 суток после нефрэктомии

Экспрессия, средняя $\pm \sigma$	Больные раком почки, до операции ^a	Больные раком почки, 180 суток после нефрэктомии	2-сторонняя значимость
Периферические лимфоциты CD45+			
VEGFR-1	28,8 $\pm$ 2,7	43,4 $\pm$ 5,9	0,001
VEGFR-2	27,1 $\pm$ 2,2	57,8 $\pm$ 7,4	0,002
PDGFR α	44,9 $\pm$ 3,7	49,1 $\pm$ 10,1	0,546
PDGFR β	62,6 $\pm$ 3,8	47,4 $\pm$ 9,8	0,768
FGFR-2	41,4 $\pm$ 6,3	35,1 $\pm$ 2,8	0,223
Периферические лимфоциты CD3+			
VEGFR-1	39,6 $\pm$ 5,4	52,6 $\pm$ 6,0	0,128
VEGFR-2	36,2 $\pm$ 4,4	64,5 $\pm$ 7,8	0,003
PDGFR α	52,9 $\pm$ 5,3	52,9 $\pm$ 10,2	0,997
PDGFR β	69,2 $\pm$ 6,1	50,3 $\pm$ 9,0	0,090
FGFR-2	48,9 $\pm$ 8,9	38,0 $\pm$ 3,1	0,329
Периферические лимфоциты CD8+			
VEGFR-1	34,0 $\pm$ 5,1	47,1 $\pm$ 6,3	0,122
VEGFR-2	30,9 $\pm$ 3,8	59,4 $\pm$ 8,4	0,003
PDGFR α	49,9 $\pm$ 4,9	52,8 $\pm$ 11,1	0,801
PDGFR β	66,3 $\pm$ 5,4	49,5 $\pm$ 9,6	0,121
FGFR-2	47,8 $\pm$ 8,0	36,3 $\pm$ 2,8	0,252

a – не выявлено достоверных различий экспрессии VEGF-1, -2, PDGFR α , β , FGFR2 между субпопуляциями лимфоцитов периферической крови до и после нефрэктомии.

Таблица 2. Экспрессия рецепторов тирозинкиназ на CD45+ лимфоцитах периферической крови у здоровых добровольцев и больных раком почки до нефрэктомии

Экспрессия, средняя $\pm \sigma$	Здоровые добровольцы (n 10)	Больные раком почки, до операции (n 19)	2-сторонняя значимость
VEGFR-1	78,1 $\pm$ 4,7	28,8 $\pm$ 2,7	0,001
VEGFR-2	79,6 $\pm$ 5,1	27,1 $\pm$ 2,2	0,002
PDGFR α	80,1 $\pm$ 3,9	44,9 $\pm$ 3,7	0,012
PDGFR β	75,5 $\pm$ 3,7	62,6 $\pm$ 3,8	0,045
FGFR-2	72,1 $\pm$ 3,1	41,4 $\pm$ 6,3	0,001

a – не выявлено достоверных различий экспрессии VEGF-1, -2, PDGFR α , β , FGFR2 между субпопуляциями лимфоцитов периферической крови до и после нефрэктомии.

инвазия паранефральной клетчатки и наличие опухолевого венозного тромбоза). Отмечена значимая обратная взаимосвязь уровней экспрессии VEGFR1 и VEGFR2 на CD45+, CD3+, CD8+ лимфоцитах периферической крови у больных ПКР до лечения с категорией Т, а также наличием опухолевого венозного тромбоза (табл. 4). Других значимых корреляций не выявлено.

Таблица 3. Экспрессия рецепторов тирозинкиназ на CD45+ лимфоцитах периферической крови у больных раком почки до и через 180 суток после радикальной и циторедуктивной нефрэктомии

Экспрессия на CD45+, средняя $\pm \sigma$	Больные раком почки до операции (n 19)	Больные раком почки после радикальной нефрэктомии (n 13)	Больные раком почки после циторедуктивной нефрэктомии (n 6)
VEGFR-1	28,8 $\pm$ 2,7	43,4 $\pm$ 8,9 ^a	39,3 $\pm$ 0,8 ^a
VEGFR-2	27,1 $\pm$ 2,2	58,0 $\pm$ 9,4 ^a	57,3 $\pm$ 14,3 ^a
PDGFR α	44,9 $\pm$ 3,7	51,3 $\pm$ 12,1	44,7 $\pm$ 21,7
PDGFR β	62,6 $\pm$ 3,8	47,0 $\pm$ 11,5	48,3 $\pm$ 21,8
FGFR-2	41,4 $\pm$ 6,3	32,8 $\pm$ 2,7	39,7 $\pm$ 6,9

a – различия достоверны по сравнению с экспрессией РТК на CD45+ лимфоцитах периферической крови у больных раком почки до удаления первичной опухоли.

Медиана наблюдения за 19 больными ПКР составила 24,0 месяца. Рецидивы ПКР зарегистрированы у 4 (25,0%) из 16 радикально оперированных больных. Из 19 пациентов 13 (68,4%) живы (из них 9 (47,4%) — без признаков болезни, 4 (21,1%) — с метастазами), 6 (31,5%) умерли от прогрессирования ПКР. Медиана общей и специфической выживаемости всех пациентов составила 33,8 и 33,8 месяца; медиана безрецидивной выживаемости радикально оперированных больных не достигнута (2-летняя — 66,7%); медиана выживаемости без прогрессирования нерадикально оперированных больных равнялась 11 месяцев. Зависимости уровней и видов экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах и исхода заболевания не получено (все $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько мы можем судить, это первое исследование, направленное на изучение экспрессии HIF-зависимых тирозинкиназ на лимфоцитах периферической крови у больных ПКР. Объектом исследования выбраны клетки, продуцирующие CD45, а также наиболее часто выявляемые в первичной опухоли и периферической крови пациентов, страдающих ПКР, субпопуляции лимфоцитов, экспрессирующих CD3 и CD8 [11,12].

Нами получены весьма неожиданные и многообещающие результаты. Мы доказали, что периферические лимфоциты экспрессируют VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , β , FGFR2. Функция ТКР на лимфоцитах периферической крови неизвестна.

Мы продемонстрировали, что экспрессия VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , β , FGFR2 на периферических лимфоцитах CD45+ у больных ПКР с неудаленной первичной опухолью достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$ для всех). При этом более низкая экспрессия

Таблица 4. Корреляция экспрессии рецепторов тирозинкиназ на CD45+, CD3+, CD8+ лимфоцитах периферической крови до операции с характеристиками первичной опухоли у больных раком почки

Уровень экспрессии маркеров на лимфоцитах периферической крови	Корреляция Пирсона (r), 2-сторонняя значимость (Sig. 2-s.)	Категория Т	Опухолевый тромб
VEGFR-1 CD45+	r	-0,551*	-0,706**
	Sig. 2-s.	0,014	0,001
VEGFR-2 CD45+	r	-0,503*	-0,619**
	Sig. 2-s.	0,028	0,005
VEGFR-1 CD3+	r	-0,931**	-0,957**
	Sig. 2-s.	0,000	0,000
VEGFR-2 CD3+	r	-0,791**	-0,760**
	Sig. 2-s.	0,004	0,007
VEGFR-1 CD8+	r	-0,901**	-0,947**
	Sig. 2-s.	0,000	0,000
VEGFR-2 CD8+	r	-0,749**	-0,841**
	Sig. 2-s.	0,008	0,001

** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

* – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторон.).

VEGFR1 и VEGFR2 на CD45+, CD3+, CD8+ лимфоцитах периферической крови у пациентов до лечения коррелировала с большей местной распространенностью первичной опухоли (высокой категорией Т, а также наличием опухолевого венозного тромбоза). Однако через 180 суток после нефрэктомии (независимо от наличия отдаленных метастазов) было отмечено достоверное нарастание экспрессии VEGFR1, VEGFR2 на CD45+ и VEGFR2 — на CD3+ и CD8+ лимфоцитах периферической крови по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для всех). Нам не удалось доказать влияние гипоксической экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах на прогноз больных ПКР, что может быть связано с малой выборкой исследования.

Таким образом, можно предположить, что развитие ПКР сопровождается выраженным подавлением экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах. При этом степень снижения экспрессии HIF-зависимых тирозинкиназ прямо коррелирует с распространенностью опухолевого процесса. Удаление первичной опухоли приводит к нормализации экспрессии ТКР на периферических лимфоцитах. Интересно, что еще в 1995 г. Fujimoto K. et al. показали, что у больных ПКР повышается уровень растворимого сывороточного FGF2, который полностью нормализуется через 2 суток после нефрэктомии [13]. Нельзя исключить связи между ранними находками и результатами нашей работы. Полученные данные открывают перспективу разработки маркера, который мог бы использоваться для диагностики и наблюдения за больными ПКР, а также для возможных доклинических исследований препаратов [14].

Дискуссионные вопросы в онкологии

Таким образом, периферические лимфоциты больных раком почки экспрессируют VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , β , FGFR2. Уровень продукции ТКР на CD45+ и клетках субпопуляций CD3+ и CD8+ не различается. Отмечается достоверно более низкая экспрессия VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , β и FGFR2 на CD45+ лимфоцитах периферической крови больных ПКР, которым не удалена первичная опухоль, по сравнению со здоровыми донорами. Более низкая экспрессия VEGFR1 и VEGFR2 на CD45+, CD3+, CD8+ лимфоцитах периферической крови у больных ПКР до лечения коррелирует с высокой категорией Т, а также наличием опухолевого венозного тромбоза. У больных раком почки

через 180 суток после нефрэктомии (независимо от наличия неудаленных отдаленных метастазов) отмечается достоверное нарастание экспрессии VEGFR1, VEGFR2 на CD45+ и VEGFR2 — на CD3+ и CD8+ лимфоцитах периферической крови по сравнению с исходными значениями. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и открывают перспективу разработки маркера рака почки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00442).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария И. Волкова, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mivolkova@rambler.ru

Анна С. Ольшанская, врач-онколог, отделение организации и проведения клинических исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Дмитрий А. Хоченков, к. б. н., заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, профессор, центра медицинской химии института химии и энергетики ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Тольятти, Россия

Саида А. Ашуба, лаборант-исследователь, лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Юлия А. Хоченкова, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-18-24

For citation: Volkova M. I., Olshanskaya A. S., Khochenkov D. A., Ashuba S. A., Khochenkova Yu. A., Tsimafeyev I. V. Expression of Receptor Tyrosine Kinases on Peripheral Blood Lymphocyte Subpopulations in Patients with Renal Cell Carcinoma and Healthy Volunteers. Malignant Tumours. 2019;9(4):18–24 (In Russ)

EXPRESSION OF TYROSINE KINASES RECEPTORS ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AND HEALTHY VOLUNTEERS

M. I. Volkova¹, A. S. Olshanskaya¹, D. A. Khochenkov^{1,2}, S. A. Ashuba¹, Yu. A. Khochenkova¹, I. V. Tsimafeyev³

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

2. Togliatti State University, Togliatti, Russia

3. Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: tyrosine kinases receptors (RTKs) play an important role in the pathogenesis of renal cell carcinoma (RCC). RTKs were studied on tumor and endothelial cells, but the presence of these receptors on lymphocytes was not confirmed. The objective of this study was to investigate the expression of tyrosine kinases receptors on lymphocyte subpopulations in healthy volunteers and RCC patients before and after removal of the primary tumor.

Materials and methods: the study included 19 patients with pT1-T3N0 / N+M0 / M+ RCC, subjected to nephrectomy, and 10 healthy volunteers. Blood samples were collected once from healthy donors and twice from RCC patients, immediately before and 180 days after surgery. Isolation of lymphocytes and flow cytometry were carried out using standard methods. A comparative analysis of RTKs expression levels in peripheral lymphocytes from healthy volunteers and RCC patients, as well as in RCC patients before and after the operation, was carried out. A search was performed for correlations between the initial RTKs expression on lymphocytes from RCC patients and characteristics of the tumor development, as well as the disease prognosis.

Results: VEGFR-1, -2, -3, FGFR2, PDGFR α , β RTKs are expressed on CD45+ peripheral blood mononuclear cells, as well as subpopulations of CD3+ and CD8+ lymphocytes in healthy volunteers and untreated patients with RCC. No differences in the expression levels of all studied RTKs between subpopulations of lymphocytes were found in RCC patients ($p > 0.05$ for all). The level of RTKs expression on CD45+ peripheral cells in RCC patients before treatment is significantly lower than in healthy volunteers ($p < 0.05$ for all). The degree of a decrease in RTKs expression correlated with the pT status and the presence of tumor-associated venous thrombosis. A significant increase in the expression levels of VEGFR1 (on CD45+) and VEGFR2 (on CD8+, CD3+) ($p < 0.05$ for all) was noted 180 days after the removal of the primary tumor in patients with RCC. No other significant changes in RTKs production were identified. We were not able to determine the effect of RTKs expression on the RCC outcome.

Conclusions: lymphocytes express RTKs, their expression is more pronounced in healthy people than in patients with RCC. After surgical treatment, the RTKs expression becomes restored.

Key words: lymphocytes, receptor of tyrosine kinase expression, VEGFR, FGFR, PDGFR, renal cell carcinoma.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria I. Volkova, MD, PhD, DSc, leading research associate, Dept. of Oncourology, N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Anna S. Olshanskaya, oncologist, Department of Organization and Conduct of Clinical Trials N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Dmitry A. Khochenkov, MD, PhD, Biol, Head of the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnosis and Treatment of Tumors N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Professor, Center for Medical Chemistry, Institute of Chemistry and Energy, Togliatti State University, Togliatti, Russia

Saida A. Ashuba, Research Assistant, Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, Research Institute for Experimental Diagnosis and Treatment of Tumors N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Yulia A. Khochenkova, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers and Tumor Angiogenesis Mechanisms, Research Institute for Experimental Diagnosis and Treatment of Tumors, N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ilya V. Tsimafeyeu, 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. Clin Genitourin Cancer. 2017 Dec;15 (6):e1069-e1072.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 2013;499 (7456):43 – 9.
3. Schodel J, Grampp S, Maher ER, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. Eur Urol. 2016;69 (4):646 – 57.
4. Tsimafeyeu I, Bratslavsky G. Fibroblast growth factor pathway in renal cell carcinoma. Oncology. 2015;88 (6):321 – 31.
5. Tsimafeyeu I, Ludes-Meyers J, Stepanova E, et al. Targeting FGFR2 with alofanib (RPT835) shows potent activity in tumour models. Eur J Cancer. 2016 Jul;61:20 – 8.
6. Matveev V. B., Olshanskaya A. S., Volkova M. I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. Cancer Urology. 2019;15 (3):28 – 41. (In Russ.).
7. Figlin R. A., Hutson T. E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl.): 5024.
8. Matveev VB, Volkova MI. Re: Cytoreductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma with Venous Tumor Thrombus. Eur Urol. 2017 Dec;72 (6):1024. doi: 10.1016/j.eururo. 2017.08.029.

Дискуссионные вопросы в онкологии

9. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl. 5):354.
10. Khochenkov D, Volkova M, Olshanskaia A, et al., 59P Is there receptor tyrosine kinases expression on lymphocytes in patients with renal cell carcinoma? First-in-human study. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_5, September 2017, mdx361.054, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx361.054>
11. Kopecký O, Lukesová S, Vroblová V, Phenotype analysis of tumour-infiltrating lymphocytes and lymphocytes in peripheral blood in patients with renal carcinoma. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50 (3):207 – 12.
12. Kowalczyk D, Skorupski W, Kwias Z, Nowak J. Flow cytometric analysis of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1997 Oct;80 (4):543 – 7.
13. Fujimoto K, Ichimori Y, Yamaguchi H, et al. Basic fibroblast growth factor as a candidate tumor marker for renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 86:182 – 186.
14. Khochenkov DA, Solomko ES, Peretolchina NM, et al. Antiangiogenic Activity of Alofanib, an Allosteric Inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptor 2. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Nov;160 (1):84 – 7.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-25-31

Цитирование: Завалишина Л.Э., Повилайтите П.Э., Савелов Н.А., Андреева Ю.Ю., Петров А.В. и др. Сравнение иммуногистохимических тестов в рамках исследования CLOVER Российского общества клинической онкологии. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):25–31

СРАВНЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ CLOVER РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Л.Э. Завалишина¹, П.Э. Повилайтите², Н.А. Савелов³, Ю.Ю. Андреева¹, А.В. Петров², Г.А. Раскин⁴, Е.А. Харитонова⁵, И.М. Пугач, А.А. Румянцев⁶, Г.А. Франк¹, Е.Н. Имянитов⁷, И.В. Тимофеев⁶, С.А. Тюлядин⁶

1. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

2. ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия

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

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

5. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия

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

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

8. АНО «Бюро по изучению рака почки», Москва, Россия

Резюме:

Введение. Целью исследования CLOVER, проведенного Российским обществом клинической онкологии, было попарное сравнение трех валидированных иммуногистохимических (ИГХ) тестов PD-L1 (Ventana SP142, Ventana SP263, Dako 22C3) на одной и той же популяции пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Данное исследование — это первое крупное российское сравнительное исследование по оценке определения уровней экспрессии PD-L1 методами иммуногистохимии.

Материалы и методы. Работа проведена на 473 образцах НМРЛ, полученных из Биобанка. Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием 3 клонов антител. Четыре подготовленных патологоанатома независимо оценивали процентное содержание положительно окрашенных опухолевых клеток (ОК) и иммунных клеток (ИК). Для оценки корреляции ОК и ИК между различными анализами и прогностических свойств одного теста для другого был проведен конкордантный анализ.

Результаты. Число PD-L1-позитивных клеток (1% и более) было выше среди ИК по сравнению с ОК во всех трех иммуногистохимических исследованиях. Коэффициенты корреляции Пирсона (PCC) для ОК составили 0,71, 0,87 и 0,75 между 22C3/SP142, 22C3/SP263 и SP263/SP142 соответственно. Значения PCC для ИК составили 0,45, 0,61 и 0,68 для тех же пар. Было получено высокое совпадение положительных и отрицательных результатов (>91%) между окрашиванием, полученным с антителами 22C3 и SP263 для иммуноонкологических препаратов в 1 линии.

Выводы. Наиболее высокая корреляция ИГХ анализов была получена при попарном сравнении 22C3 и SP263. Клон 22C3 можно рассматривать в качестве замены SP263 при лечении НМРЛ в первой линии. Клон SP142 показал более слабую экспрессию в ОК и ИК по сравнению с двумя другими анализами у пациентов с плоскоклеточным раком.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунитета, оценка экспрессии PD-L1, иммуногистохимический метод.

В последние годы в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) появился новый подход, основанный на ингибиторах контрольных точек иммунитета, таких как рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд PD-1 (CD274) [1]. Было создано несколько лекарственных препаратов, основанных на ингибировании либо PD-1, либо PD-L1.

Пембролизумаб, анти-PD-1 гуманизированное антитело, рекомендуется в качестве препарата первой линии для пациентов с метастатическим НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 более 50%, выявляемым иммуногистохимическим (ИГХ) методом с диагностическим антителом 22C3 (Agilent) [2,3]. Недавно пембролизумаб был одобрен к применению в качестве препарата первой линии для

Собственные исследования

лечения метастатического НМРЛ в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином независимо от экспрессии PD-L1 [4] или в качестве препарата второй линии для пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ [5].

Атезолизумаб, анти-PD-L1 гуманизированное антитело, одобрен в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом в качестве терапии первой линии для пациентов с метастатическим НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 [6]. Тестирование PD-L1 в данном случае не требуется, но оно может давать полезную информацию [7]. В исследовании ОАК пациенты с высокой экспрессией PD-L1 имели наибольший выигрыш от атезолизумаба по сравнению с доцетакселом [8]. Высокий уровень экспрессии определяли как экспрессию PD-L1 в 50% и более опухолевых клеток (ОК) и в 10% и более опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток (ИК) с использованием диагностического антитела SP142 (Ventana Medical Systems).

Ниволумаб — анти-PD-1 антитело — показан при использовании в качестве последующей терапии у всех пациентов с НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 [9]. Дурвалумаб, анти-PD-L1 антитело, одобрен в качестве консолидирующей терапии для пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, которые не прогрессировали после 2 или более циклов окончательной одновременной химиолучевой терапии на основе платины [10]. Преимущество без прогрессирования выживаемости при применении дурвалумаба наблюдалось независимо от статуса PD-L1 (<25% или $\geq 25\%$ позитивных опухолевых клеток), окрашенных диагностическим антителом SP263 (Ventana Medical Systems) до химиолучевой терапии).

Оценка экспрессии PD-L1 в опухолях легкого применяется в качестве биомаркера чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек, но ее практическое использование оставляет еще много вопросов и проблем как для онкологов, так и для патологов. Так, для определения PD-L1 статуса опухоли и прогнозирования ее ответа на иммунотерапию в клинических исследованиях и рутинной практике используются различные антитела, методы детекции, инструментальные платформы, методы интерпретации и значения отсечения для каждого антитела. Однако патологоанатомические отделения в настоящее время не всегда располагают всеми автоматизированными платформами и реагентами для различных диагностических исследований *in vitro*. Кроме того, выявление экспрессии PD-L1 в НМРЛ проводится после молекулярного тестирования (EGFR, ALK, ROS1), что может повлиять на длительность диагностики и ее стоимость. Поэтому актуальным является вопрос о возможности замены одного диагностикума другим, а также клиническая значимость результатов, получаемых с использованием разных клонов антител.

Целью исследования «CLOVER», проведенного Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), было попарное сравнение трехвалидированных ИГХ тестов PDL1 (22C3, SP142 и SP263) на одной и той же популяции пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования биобанк «RUSSCO» предоставил 500 архивных образцов НМРЛ (фиксированные формалином и залитые в парафин блоки). Время хранения блока составляло от 0,5 до 1 года. Четыреста семьдесят три образца содержали достаточно материала для анализа (27 были исключены из окончательного анализа, поскольку они не соответствовали требованиям к образцам для ИГХ). Пациенты были преимущественно мужского пола (68%) со средним возрастом 61,3 года (диапазон 28–85 лет). Образцы взяты у пациентов с НМРЛ I–IV стадии. Согласно классификации TNM, опухоли T1, T2, T3 и T4 наблюдались у 78 (16,5%), 137 (29,0%), 63 (13,3%), и 195 (41,2%) пациентов, соответственно. Метастазы в лимфатических узлах были обнаружены у 353 (75%) пациентов; у 236 (50%) больных имелись отдаленные метастазы. Образцы НМРЛ имели положительный EGFR у 81 пациента (17%), у 37 (8%) зарегистрирован положительный ALK и у 91 (19%) — вариант плоскоклеточного рака. Ни один из больных не получал лучевой или системной терапии до хирургического лечения.

С каждого блока НМРЛ были подготовлены 4 последовательных среза для проведения исследования с 3 антителами и реагентом негативного контроля. Для контроля протокола ИГХ исследования использовались контрольные клеточные линии и внутрилабораторные тканевые позитивные контроли (ткани миндалин и плаценты). Срезы (1419 стекол) окрашивали анти-PD-L1 антителами, аналогично клиническим испытаниям препаратов: пембролизумаб (клон 22C3; Agilent), атезолизумаб (клон SP142; Ventana Medical Systems), дурвалумаб (клон SP263; Ventana Medical Systems) [3,8,10]. Исследование проводилось в автоматизированных ИГХ стейнерах с использованием оптимизированного закрытого протокола, предоставленного производителем. Клон 22C3 был протестирован на автостейнере DakoLink 48 (Agilent), клоны SP142 и SP263 — на стейнере Ventana Bench Mark ULTRA (Ventana Medical Systems). Четыре подготовленных патологоанатома, сертифицированные Ventana/Roche и Dako/Agilent для интерпретации соответствующих анализов, независимо оценивали процентное содержание позитивных ОК и ИК с любой интенсивностью окрашивания. В случае расхождения мнений при интерпретации результатов принималось консенсусное решение.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Мы оценивали корреляции между результатами различных анализов, определяющих экспрессию PD-L1 в ОК и ИК. Для оценки вероятности согласия или несогласия между каждой парой тестов были проведены четыре попарных сравнения относительных частот двух тестов, указывающих на положительное или отрицательное окрашивание. Была оценена условная вероятность одного теста, указывающего на положительное или отрицательное окрашивание или экспрессию РНК, с учетом результата каждого другого теста.

Собственные исследования

Были использованы следующие критерии оценки: для первой линии лечения НМРЛ показатель TPS (процент жизнеспособных опухолевых клеток с частичным или полным окрашиванием мембраны относительно всех жизнеспособных опухолевых клеток, присутствующих в образце) $\geq 50\%$ для 22C3, ОК или ИК $\geq 5\%$ для SP142, ОК $\geq 25\%$ для SP263, а для второй линии лечения TPS $\geq 1\%$ для 22C3, ОК $\geq 50\%$ или ИК $\geq 10\%$ для SP142, и ОК $\geq 25\%$ для SP263 (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие позитивной реакции со всеми антителами к PD-L1 отмечалось как в ОК, так и в ИК. Процент PD-L1-позитивных клеток (1% и более) был выше для ИК, чем для ОК во всех трех анализах (54% против 39% для 22C3, 49% против 21% для SP142 и 69% против 51% для SP263). Результаты окрашивания варьировали для ИК и ОК при использовании SP142 по сравнению с другими клонами. Для каждого из этих ИГХ маркеров было проведено также и сравнение по границам отсека в 10%, 25% и 50% PD-L1-позитивных клеток среди ОК и ИК. При пограничном значении положительного окрашивания в 10% ОК наибольшая доля положительных образцов наблюдалась при использовании антител 22C3 (21%) и SP263 (20%), тогда как окрашивание антителом SP142 выявило только 8% образцов, содержащих PD-L1-положительные ОК. Для более высоких отсеков (25% и 50%) были получены аналогичные результаты. При отсеке позитивного результата по 25% ОК антитела 22C3 и SP263 показали, что 16% и 15% образцов имели положительный статус, соответственно. Антитело SP142 окрашивало только 5% образцов. Окрашивание 22C3 и SP263 при точке отсека 50% ОК показало позитивный PD-L1 статус у 12% и 10% пациентов, соответственно, тогда как окрашивание SP142 выявило 3% PD-L1-позитивных образцов.

Наибольшая доля образцов с PD-L1-положительным окрашиванием ИК с использованием порогового значения 10% наблюдалась при использовании антител 22C3 (11%) и SP263 (9%). Антитело SP142 обнаружило 4% позитивных образцов по этому критерию. Использование более высоких отсеков резко уменьшило долю образцов с наличием позитивных иммунных клеток: при отсеке 25% — только 1,1% (22C3), 0,6% (SP142) и 0,8% (SP263). Дальнейшее увеличение величины отсека привело к еще большему снижению доли положительных образцов по окрашиванию ИК (0%–0,2%).

Для оценки результатов ИГХ исследования по окрашиванию ОК и ИК различными тестами был проведен корреляционный анализ. Коэффициенты корреляции Пирсона (PCC) для ОК составили 0,71, 0,87 и 0,75 между 22C3/SP142, 22C3/SP263 и SP263/SP142, соответственно. Значения PCC для ИК составили 0,45, 0,61 и 0,68 для тех же пар. Низкая корреляция наблюдалась между ПЦР-тестом и любым из ИГХ анализов для ОК и ИК. Например, значения PCC между PCR и 22C3 для TC и IC составили 0,36 и 0,14, соответственно.

Таблица 1. Точки отсека для 22C3, SP142, SP263 для первой и второй линий иммунотерапии

Линии /препарата	22C3	SP142		SP263
	TPS	ОК или ИК		ОК
Первая	$\geq 50\%$	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$	$\geq 25\%$
Вторая	$\geq 1\%$	$\geq 50\%$	$\geq 10\%$	$\geq 25\%$

TPS — Tumor Proportion Score, ОК — опухолевые клетки, ИК — иммунные клетки.

Таблица 2. Экспрессия PDL1 в опухолях с различным гистологическим вариантом и EGFR и ALK статусом

ALK-EGFR-статус	22C3		SP142		SP263	
	ОК $\geq 1\%$	ИК $\geq 1\%$	ОК $\geq 1\%$	ИК $\geq 1\%$	ОК $\geq 1\%$	ИК $\geq 1\%$
EGFR - позитивный	31/81 (38%)	39/81 (48%)	19/81 (23%)	47/81 (58%)	45/81 (56%)	60/81 (74%)
EGFR - негативный	153/392 (39%)	217/392 (55%)	82/392 (21%)	187/392 (48%)	196/392 (50%)	264/392 (67%)
ALK-позитивный	17/37 (46%)	12/37 (32%)	13/37 (35%)	14/37 (38%)	17/37 (46%)	12/37 (32%)
ALK-негативный	106/335 (32%)	154/335 (46%)	51/335 (15%)	133/335 (40%)	105/335 (31%)	154/335 (46%)
Плоскоклеточный рак	42/91 (46%)	48/91 (53%)	18/91 (20%)	30/91 (33%)	57/91 (63%)	69/91 (76%)

Таблица 3. Негативное и позитивное процентное согласование между различными ИГХ тестами в первой и второй линиях

Вероятность негативного теста В при негативном тесте А						
Тест А	Тест В					
	SP142		SP263		22C3	
	First-line	Second-line	First-line	Second-line	First-line	Second-line
SP142	-	-	92%	85%	97%	65%
SP263	91%	98%	-	-	99%	76%
22C3	88%	99%	91%	99%	-	—
Вероятность позитивного теста В при позитивном тесте А						
SP142	-	-	65%	76%	48%	94%
SP263	68%	28%	-	-	57%	98%
22C3	82%	17%	93%	49%	-	—

Экспрессия PD-L1 выявлялась у пациентов с аденокарциномой с различным статусом драйверных мутаций и с плоскоклеточным раком (табл. 2) Антитела 22C3 и SP263 показали более высокую экспрессию на ОК и ИК по сравнению с двумя другими тестами.

Анализ совпадения результатов ИГХ исследования с разными клонами антител показал высокую корреляцию результатов для клонов 22C3 и SP263 для назначения лечения в первой линии — более 91%, как для положительных, так и для отрицательных результатов (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

CLOVER — одно из крупнейших гармонизирующих исследований, проведенное для установления степени аналитической согласованности между тремя валидированными диагностическими ИГХ тестами PD-L1, которые использовались в рандомизированных клинических испытаниях ингибиторов контрольных точек у пациентов с НМРЛ. Взаимозаменяемые ИГХ анализы могут облегчить оценку экспрессии белка в рутинной клинической практике и способствовать уменьшению времени проведения тестирования [11,12].

При сравнении результатов ИГХ анализов наиболее согласованные данные были получены при попарном сравнении 22C3 и SP263. В соответствии с предыдущими исследованиями [14–17] SP142 показал стабильно более низкие результаты, чем два других анализа. Таким образом, 22C3 можно рассматривать в качестве замены SP263 при необходимости тестирования в первой линии. Была получена высокая корреляция между окрашиванием 22C3 и SP263 с высоким PCC 0,87 для оценки ОК. Результаты проекта по сопоставимости PD-L1 ИГХ показали, что анализы 22C3 и SP263 дают сопоставимые аналитические результаты для оценки экспрессии PD-L1 на ОК по коэффициентам корреляции [14]. В нашем исследовании положительное процентное согласие между двумя анализами составило 93%, а отрицательное процентное согласие — 91%. Эти данные совпадают с данными исследования Ratcliffe et al. [15], обнаруживших, что SP263 может рассматриваться в качестве замены 22C3 (процентное положительное и отрицательное согласие — от 86% до 98,8%), расширяя показания для анализа SP263 до идентификации пациентов, имеющих показания для назначения пембролизумаба в первой линии. Однако в нашем исследовании было выявлено только 57% положительных 22C3 в случаях с положительным SP263. Поэтому необходимо проявлять осторожность при рассмотрении возможной замены 22C3 на SP263 во всех случаях тестирования. Тем не менее, мы можем предположить, что если пациент отрицателен по SP263 или SP142 в первой линии лечения, повторное тестирование другими тестами не является строго необходимым, это основано на высоком согласии данных анализов (в диапазоне от 91% до 97%) в нашем исследовании. Как правило, положительное совпадение между тремя анализами ИГХ (в диапазоне от 17% до 98%) варьировало больше, чем отрицательное процентное согласие (в диапазоне от 85% до 99%), согласно пороговому значению, используемому для сравнительных анализов. Hendry et al. получили аналогичные результаты [16]. Все три анализа (22C3, SP142 и SP263) дали высокое совпадение для

отрицательных результатов, но для положительных результатов корреляция была низкой.

Мы считаем, что для назначения иммуноонкологических препаратов во 2 линии в случае положительных анализов SP142 или SP263 повторное тестирование по 22C3 может не проводиться. Почти все случаи, которые были положительными на платформе Ventana (94–98%), также были положительными и на платформе Dako. По той же причине повторное тестирование первоначально 22C3-отрицательных образцов по SP142 или SP263 также может не потребоваться (попарное согласие между всеми парами тестов составило 99%).

Экспрессия PD-L1 в ОК у пациентов с EGFR-негативным и EGFR-позитивным НМРЛ была очень сходной независимо от метода оценки. Напротив, более значительные различия в экспрессии PD-L1 были обнаружены в ИК. Пациенты с ALK-позитивным раком легких чаще экспрессировали PD-L1 в ОК, чем пациенты без ALK-перестроек, однако малая выборка не позволяет сделать однозначных выводов. Клон SP142 показал более слабую экспрессию в ОК и ИК по сравнению с двумя другими анализами у пациентов с плоскоклеточным раком. В рамках исследования CLOVER проводился также сравнительный анализ применения ПЦР для определения уровня экспрессии PD-L1, который показал низкую корреляцию ПЦР и ИГХ, в связи с чем определение экспрессии PD-L1 в рутинной практике надо проводить только ИГХ маркерами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование CLOVER демонстрирует, что при сравнении данных ИГХ анализов наиболее согласованные результаты были получены при попарном сравнении 22C3 и SP263. В соответствии с предыдущими исследованиями, SP142 показал стабильно более низкие результаты, чем два других анализа. Мы предполагаем, что анализ 22C3 может предсказать тот же результат (положительный или отрицательный) анализа SP263 у пациентов в терапии первой линии ингибиторами контрольных точек. Пациенты, классифицированные как отрицательные по анализу с SP263 или SP142 с использованием соответствующего правила отсека для лечения первой линии, с высокой вероятностью будут классифицированы как отрицательные любым другим тестом. У пациентов с положительным SP263 и SP142 или отрицательным 22C3 повторное тестирование во второй линии лечения не является необходимым. Новые клинические исследования могут внести коррективы в существующие сейчас значения точек отсека для различных диагностик и в критерии оценки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Никита А. Савелов, Заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

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

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

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

Екатерина А. Харитонов, руководитель медицинского отдела Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

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

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

Евгений Н. Имянитов, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-25-31

For citation: Zavalishina L. E., Povilaitite P. E., Savelov N. A., Andreeva Yu. Yu., Petrov A. V. et. al. Comparison of immunohistochemical tests in the CLOVER study by Russian society of clinical oncology. Malignant Tumours. 2019; 9(4):25–31 (In Russ)

COMPARISON OF IMMUNOHISTOCHEMICAL TESTS IN THE CLOVER STUDY BY RUSSIAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

L. E. Zavalishina¹, P. E. Povilaitite², N. A. Savelov³, Yu. Yu. Andreeva¹, A. V. Petrov², G. A. Raskin⁴,
E. A. Kharitonova⁵, I. M. Pugach, A. A. Rumyantsev⁶, G. A. Frank¹, E. N. Imyanitov⁷, I. V. Tsimafeyev⁸,
S. A. Tjulandin⁶

1. Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia
2. State Budgetary Institution of Rostov Region, Anatomic Pathology Bureau, Rostov-on-Don, Russia
3. Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Department of Health, Moscow, Russia
4. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Acad. A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia
5. Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia
6. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
7. National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia
8. Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia

Abstract:

Introduction. The goal of the CLOVER study performed by the Russian Society of Clinical Oncology, was a pairwise comparison of three validated PD-L1 immunohistochemical (IHC) tests (Ventana SP142, Ventana SP263, Dako 22C3) in the patient population with non-small cell lung cancer (NSCLC). This study is the first large Russian comparative study to evaluate PD-L1 expression levels using immunohistochemistry methods.

Materials and methods. The study was conducted on 473 NSCLC samples from Biobank. The IHC tests were carried out with 3 antibody clones. Four trained pathologists independently evaluated the percentage of positively stained tumor cells (TC) and immune cells (IC). To assess the correlation of TC and IC between different runs and the prognostic values of one test for another, a concordant analysis was used.

Собственные исследования

Results. The number of PD-L1-positive cells ($\geq 1\%$) was higher among IC compared with TC in all three IHC tests. Pearson correlation coefficients (PCC) for TCs were 0.71, 0.87, and 0.75 for 22C3/SP142, 22C3/SP263 and SP263/SP142, respectively. PCC values for ICs were 0.45, 0.61, and 0.68 for the same pairs. A high coincidence of positive and negative results ($>91\%$) was obtained between the staining with antibodies 22C3 and SP263 of immuno-oncological agents in the 1st line.

Conclusions. The highest correlation between IHC tests was obtained by pairwise comparison of 22C3 and SP263. Clone 22C3 can be considered as a substitute for SP263 in the first-line treatment of NSCLC. Clone SP142 showed weaker expression in TC and IC compared to the other two tests in patients with non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, PD-L1 expression assessment, immunohistochemical method.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Nikita A. Savelov, Head of the Pathology Department, Pathologist of the highest qualification category, Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia.

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

Alexey V. Petrov, MD, State Budgetary Institution of Rostov Region Anatomic Pathology Bureau, Rostov-on-Don, Russia

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

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

Aleksey A. Rumyantsev, MD, medical oncologist, Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Growth Biology, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rangachari D, Costa DB. From Hope to Reality: Durable Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 2; JCO1901207. doi: 10.1200/JCO.19.01207. [Epub ahead of print].
2. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 2; JCO1900934. doi: 10.1200/JCO.19.00934. [Epub ahead of print].
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393 (10183):1819 – 1830.
4. U. S. Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of metastatic squamous NSCLC. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic-squamous-nsclc> Accessed August 12, 2019.
5. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. *Oncologist*. 2017 Nov;22 (11):1392 – 1399.

6. Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V., Okruzhnova M. A., Peregudova M. V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant tumours*. 2016; (3):17–24. (In Russ.).
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 5.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
8. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389 (10066):255–265.
9. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist*. 2016 May;21 (5):634–42.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377 (20):1919–1929.
11. 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):401–6.
12. Zavalishina L, Tsimafeyu I, Povilaitite P, Raskin G, et al. RUSSCO-RSP comparative study of immunohistochemistry diagnostic assays for PD-L1 expression in urothelial bladder cancer. *Virchows Arch*. 2018 Dec;473 (6):719–724.
13. Isobe K, Kakimoto A, Mikami T, Kaburaki K, et al. PD-L1 mRNA expression in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2018 Jul;40 (1):331–338.
14. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13 (9):1302–1311.
15. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, Barker C, et al. Agreement between Programmed Cell Death Ligand-1 Diagnostic Assays across Multiple Protein Expression Cutoffs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 15;23 (14):3585–3591.
16. Hendry S, Byrne DJ, Wright GM, Young RJ, et al. Comparison of Four PD-L1 Immunohistochemical Assays in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Mar;13 (3):367–376.
17. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES et al. A prospective, multiinstitutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:1051–1058.
18. Tsimafeyu I, Imyanitov E, Zavalishina L, et al. Agreement between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer: CLOVER comparison study. *Sci Rep*. 2020;10 (1):3928. Published 2020 Mar 3. doi:10.1038/s41598-020-60950-2

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-32-40

Цитирование: Потапова А.В., Гладилина И.А., Петровский А.В., Черняев В.А., Шолохов В.Н. и др. Результаты сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска. Злокачественные опухоли. 2019; 9(4):32–40

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

А.В. Потапова¹, И.А. Гладилина^{1,2}, А.В. Петровский^{1,3}, В.А. Черняев^{1,4}, В.Н. Шолохов¹, Б.В. Бухаркин¹, М.И. Нечушкин¹, Р.К. Валиев¹, Ю.С. Сергеев³, Л.Е. Ротобельская¹, А.В. Назаренко¹

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

2. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

4. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Лучевая терапия является одним из основных радикальных методов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Многие исследования по сочетанной лучевой терапии (СЛТ) больных РПЖ демонстрируют хорошие онкологические результаты, однако до сих пор остается открытым вопрос определения последовательности этапов СЛТ и оптимального временного интервала между ними. Недостаточно рандомизированных исследований, которые могли бы подтвердить преимущества проведения контактной лучевой терапии на первом или втором этапе, а также определить наиболее эффективный временной промежуток между контактной и дистанционной лучевой терапией, связи с чем исследование различных методик СЛТ является перспективным направлением.

Цель исследования. Оценка результатов лечения больных РПЖ высокого риска в зависимости от последовательности этапов сочетанной лучевой терапии и временного интервала между ними.

Материалы и методы. 53 больным РПЖ была выполнена сочетанная лучевая терапия на фоне длительной гормональной терапии (ГТ) с использованием на этапе брахитерапии радиоактивных источников ¹²⁵I. Медиана наблюдения составила 38 месяцев. Возраст больных варьировал от 54 лет до 81 года. Все больные имели высокий риск по D'Amico. Больные были распределены на 2 группы: в первой группе брахитерапия выполнялась на первом этапе (n=31), а во второй — после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ, n=22). Интервал между этапами СЛТ составлял: менее 4 недель (n=6), 4–7 недель (n=17), более 8 недель (n=30). ДЛТ проводилась в режиме стандартного фракционирования до суммарной дозы (СД) 46 Гр с использованием технологии VMAT. Имплантация постоянных источников ¹²⁵I в предстательную железу обеспечивала СД до 110 Гр. ГТ выполнялась в неоадьювантном (2–4 месяца) и адьювантном режимах (не менее 24 месяцев).

Результаты. У 5 (9,4%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания: у 2 больных — только биохимические рецидивы, у 3 больных развились отдаленные метастазы. Медиана до прогрессирования заболевания составила 29,85 мес. Один больной с биохимическим рецидивом умер от острого инфаркта миокарда (1,9%). Медиана 5-летней безрецидивной выживаемости больных составила 84,5±11,7% в первой группе, а во второй 83,5±9,1 (p=0,73). Не было выявлено достоверных различий по частоте токсичности в зависимости от последовательности этапов СЛТ.

Заключение. СЛТ с использованием радиоактивных источников ¹²⁵I на фоне длительной гормональной терапии является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ высокого риска. При увеличении интервала между этапами СЛТ более 8 недель достоверность развития прогрессирования заболевания не выявлена. Изменение последовательности этапов СЛТ не влияет на эффективность лечения и частоту лучевых осложнений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дистанционная конформная лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре заболеваемости мужского населения РФ занимает второе место (14,9%) после рака легкого (16,9%). В 2018 году в России

абсолютное число вновь выявленных случаев достигло 42 тысяч. За период с 2008 по 2018 год абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ возросло с 22129 до 42518. Несмотря на совершенствование методов лечения и диагностики, данное заболевание

Собственные исследования

остается на третьем месте (8,2%) в структуре смертности от онкологических заболеваний в России среди мужского населения, уступая злокачественным новообразованиям легкого (25,9%) и желудка (10,4%) [1].

В настоящее время лучевая терапия является одним из основных радикальных методов лечения больных РПЖ, особенно у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом. Высокая доза лучевой терапии является одним из главных предикторов биохимического контроля над опухолью [2,3]. Однако применение высоких доз дистанционной лучевой терапии повышает частоту поздних лучевых повреждений здоровых органов (прямая кишка, мочевого пузыря), степень выраженности которых прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы, зависит от режима фракционирования и времени, прошедшего после лечения [4]. Даже при применении новых технологий дистанционной лучевой терапии не всегда возможно снизить частоту поздних лучевых повреждений.

Многие исследования по СЛТ больных РПЖ [7–12] демонстрируют хорошие онкологические результаты, однако до сих пор остается открытым вопрос определения последовательности этапов СЛТ и оптимального временного интервала между ними. Рандомизированных исследований, которые могли бы подтвердить преимущества проведения контактной лучевой терапии на первом или втором этапе, а также определить наиболее эффективный временной промежуток между контактной и дистанционной лучевой терапией, мало, в связи с чем исследование эффективности различных комбинаций СЛТ является перспективным направлением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка результатов лечения больных РПЖ высокого риска в зависимости от последовательности этапов сочетанной лучевой терапии и временного интервала между ними.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014–2017 гг. в отделении радиохирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 53 больным РПЖ была проведена СЛТ на фоне длительной гормональной терапии (ГТ) (не менее 24 мес.). Медиана наблюдения составила 38 месяцев. Возраст больных варьировал от 54 лет до 81 года (68,11±4,7 лет). Анализ больных по возрастным группам показал, что большинство больных было старше 65 лет (71,6%).

В исследование были включены больные с гистологически верифицированным диагнозом РПЖ T1–3N0–1M0 стадии, индекс Глисона 6–10, уровень ПСА>10 нг/мл, высокий риск рецидивирования по шкале D'Amico, объем предстательной железы менее 60 см³.

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от последовательности проведения контактной и ДЛТ

Характеристика	Все больные (n=53)	БТ+ДЛТ (n=31)	ДЛТ+БТ (n=22)
Возраст			
Средний возраст	68,1	68,2	67,9
Клиническая стадия			
T2N0M0	11 (20,8%)	7 (13,2%)	4 (7,55%)
T3N0M0	42 (79,2%)	24 (45,2%)	18 (34%)
Шкала Глисона			
3+3=6	11 (20,7%)	6 (11,3%)	5 (9,4%)
3+4=7	13 (24,5%)	7 (13,2%)	6 (11,3%)
4+3=7	15 (28,3%)	7 (13,2%)	8 (15,1%)
4+4=8	10 (18,9%)	4 (7,6%)	6 (11,3%)
4+5=9	3 (5,7%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)
5+5=10	1 (1,9%)	1 (1,9%)	—
Уровень ПСА до лечения			
<10 нг/мл	11 (20,8%)	6 (11,3%)	5 (9,5%)
10–20 нг/мл	14 (26,4%)	8 (15,1%)	6 (11,3%)
>20 нг/мл	28 (52,8%)	17 (32%)	11 (20,8%)
Размер опухолевого узла			
<1 см	10 (18,8%)	6 (11,3%)	4 (7,5%)
1–2 см	32 (60,4%)	20 (37,8%)	12 (22,6%)
>2 см	11 (20,8%)	5 (9,5%)	6 (11,3%)
Объем железы до лечения			
<30 см ³	12 (22,7%)	7 (13,2%)	5 (9,5%)
31–40 см ³	14 (26,4%)	12 (22,7%)	2 (3,7%)
41–50 см ³	10 (18,8%)	6 (11,3%)	4 (7,5%)
>50 см ³	17 (32,1%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
Урологические жалобы			
Дизурия	25 (47,2%)	15 (28,4%)	10 (18,8%)
Никтурия	11 (20,8%)	5 (9,5%)	6 (11,3%)
Поллакиурия	4 (7,5%)	2 (3,77%)	2 (3,77%)
Вялая струя	4 (7,5%)	2 (3,77%)	2 (3,77%)
Не было жалоб	9 (17%)	7 (13,2%)	2 (3,7%)
Потенция до начала ГТ			
Была	25 (47,2%)	15 (28,4%)	10 (18,8%)
Остаточная моча			
Выявлена	11 (20,7%)	3 (5,7%)	8 (15%)
Среднее значение	31,8 см ³	36 см ³	30,2 см ³
Урофлоуметрия			
Q _{max} < 10 мл/сек	7 (13,2%)	3 (5,8%)	4 (7,5%)
Q _{max} 10–15 мл/сек	17 (32%)	9 (17%)	8 (15%)
Q _{max} > 15 мл/сек	29 (54,8%)	19 (35,8%)	10 (19%)
Интервал между этапами СЛТ			
До 4 недель	6 (11,3%)	3 (5,66%)	3 (5,66%)
4–7 недель	17 (32%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
Более 8 недель	30 (56,6%)	22 (41,5%)	8 (15,1%)

БТ-ДЛТ — брахитерапия+дистанционная лучевая терапия;
ДЛТ-БТ — дистанционная лучевая терапия+брахитерапия;
ПСА — простат-специфический антиген; ГТ — гормональная терапия; СЛТ — сочетанная лучевая терапия; Q_{max} — максимальный поток мочи.

Собственные исследования

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от интервала между этапами СЛТ

Характеристика	Все больные (n=53)	Интервал между этапами СЛТ		
		До 4 нед. (n=6)	4–7 нед. (n=17)	8 нед. (n=30)
Возраст				
Средний возраст	68,1	63	69,1	68,5
Клиническая стадия				
T2N0M0	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
T3N0M0	42 (79,2%)	4 (7,5%)	13 (24,5%)	25 (47,2%)
Шкала Глисона				
3+3=6	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
3+4=7	13 (24,5%)	-	6 (11,3%)	7 (13,2%)
4+3=7	15 (28,3%)	2 (3,8%)	6 (11,3%)	7 (13,2%)
4+4=8	10 (18,9%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	7 (13,2%)
4+5=9	3 (5,7%)	-	-	3 (5,7%)
5+5=10	1 (1,9%)	-	-	1 (1,9%)
Уровень ПСА до лечения				
<10 нг/мл	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
10–20 нг/мл	14 (26,4%)	2 (3,8%)	7 (13,2%)	5 (9,4%)
>20 нг/мл	28 (52,8%)	2 (3,8%)	6 (11,3%)	20 (37,7%)
Объем железы до лечения				
<30 см ³	12 (22,7%)	3 (5,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
31–40 см ³	14 (26,4%)	-	5 (9,4%)	9 (17%)
41–50 см ³	10 (19%)	-	3 (5,8%)	7 (13,2%)
>50 см ³	17 (32,1%)	3 (5,8%)	6 (11,3%)	8 (15%)

ПСА — простат-специфический антиген; СЛТ — сочетанная лучевая терапия.

Таблица 3. Острые лучевые реакции в зависимости от групп

Группы больных	Постлучевой цистит	Постлучевой ректит
1 группа n=31 (58,5%)	14 (26,4%)	3 (5,7%)
2 группа n=22 (41,5%)	12 (22,6%)	4 (7,5%)
Всего n=53 (100%)	26 (49%)	7 (13,2%)

Таблица 4. Острые лучевые реакции в зависимости от интервала СЛТ

Интервал между этапами СЛТ	Постлучевой цистит	Постлучевой ректит
до 4 нед. n=6 (11,3%)	4 (66,7%)	1 (16,6%)
4–8 нед. n=17 (32,1%)	10 (58,8%)	2 (11,7%)
более 8 нед. n=30 (56,6%)	12 (40%)	4 (13,3%)

Критериями исключения пациентов из исследования было наличие отдаленных метастазов РПЖ, трансуретральная резекция предстательной железы в анамнезе, наличие противопоказаний к проведению спинального и общего обезболивания, отсутствие прямой кишки, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, ранее проведенная лучевая терапия на органы малого таза, ECOG>2.

Согласно классификации TNM, у большинства больных (42–79,2%) выявлена T3N0M0 стадия заболевания, T2N0M0 диагностирована у 11 пациентов (20,8%). В исследуемой группе пациентов уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 5,5 нг/мл до 311 нг/мл (39,7±7,9 нг/мл). У большинства больных (52,8%) уровень ПСА был выше 20 нг/мл.

В зависимости от последовательности дистанционной и контактной лучевой терапии больные были распределены на 2 группы (табл. 1). В первую группу были включе-

Таблица 5. Анализ поздних лучевых повреждений по группам

Группы больных	Поздние осложнения мочевого пузыря	Поздние осложнения прямой кишки
1 группа n=31 (58,5%)	3 (5,7%)	1 (1,9%)
2 группа n=22 (41,5%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)
Всего n=53 (100%)	5 (9,5%)	3 (5,7%)

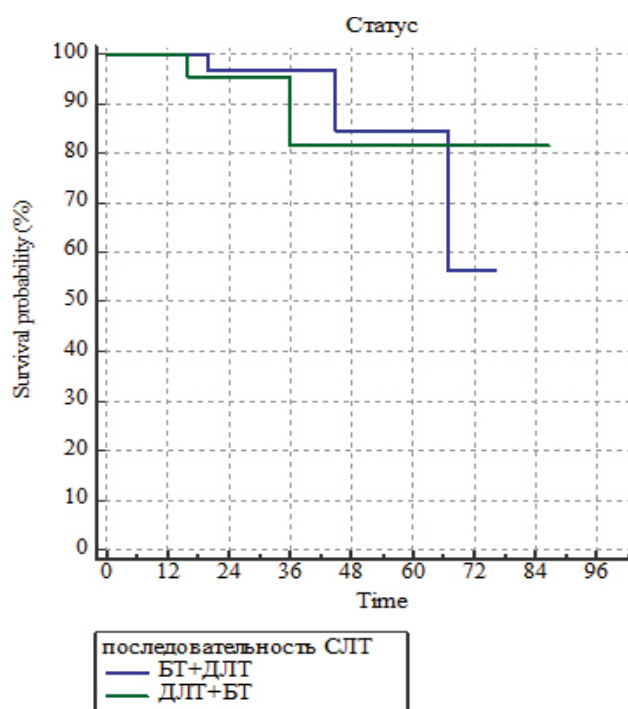


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от последовательности этапов СЛТ

ны пациенты, которым на первом этапе была выполнена имплантация источников ^{125}I в предстательную железу с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) (31–58,5%). Больным второй группы на первом этапе была проведена ДЛТ на область малого таза с последующей имплантацией источников ^{125}I в предстательную железу (22–41,5%). В зависимости от интервала между этапами лечения пациенты были распределены на 3 подгруппы (табл. 2). Причинами длительного интервала между этапами СЛТ более 8 недель явились: токсичность после первого этапа СЛТ (10–18,8%), длительные праздничные дни, а также несвоевременная явка больных на второй этап СЛТ.

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) в режиме стандартного фракционирования 5 раз в неделю, до СД 46 Гр (23 фракции) с использованием технологии VMAT (лучевая терапия с объемной модулированной интенсивностью). В соответствии с рекомендациями ICRU, в клинический объем облучения были включены предстательная железа с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запирательные лимфатические узлы) [5]. Имплантация источников ^{125}I

(Isocord, BEBIG, Россия) в предстательную железу проводилась под УЗ-контролем с использованием планирующей системы PSID 5.0 в режиме онлайн. Суммарная доза на предстательную железу была 110 Гр. Гормонотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг гормона (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней, подкожно) проводилась всем больным в неоадьювантном (2–4 мес.) и адьювантном режимах (не менее 24 мес.).

Для оценки эффективности проводимой терапии у больных применяли критерии RECIST 1.1. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения больных до последнего дня наблюдения или смерти. Биохимическим рецидивом считали увеличение ПСА на 2 нг/мл по сравнению с минимальным достигнутым значением маркера (надир) [6]. Поскольку из 53 больных, включенных в исследование, умер всего 1 больной, было нецелесообразным проводить анализ общей и опухолево-специфичной выживаемости.

Для оценки отдаленных результатов использовался интервальный метод построения таблиц дожития «Life table», рекомендованный для применения Международным противораковым союзом (UICC). Выживаемость больных высчитывалась по состоянию на 01.05.2019 г. Для

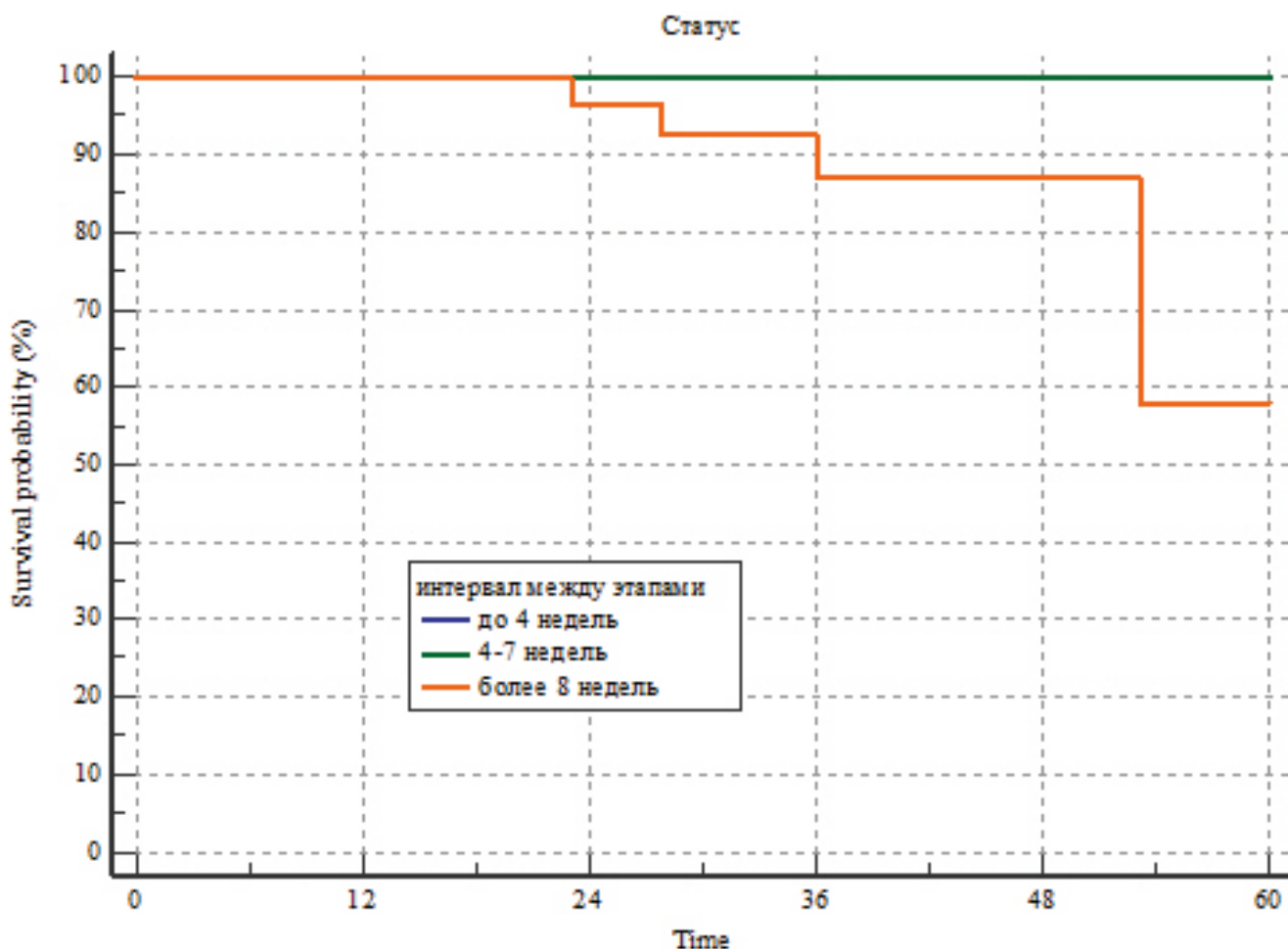


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от интервала между этапами СЛТ

Собственные исследования

сравнения таблиц выживаемости использовались тесты Wilcoxon (Breslow) и Mantel-Cox. Достоверность выявленных различий рассчитывалась по критерию Стьюдента. Достоверным считалось различие с вероятностью ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Курс СЛТ был реализован в полном объеме всем больным, включенным в исследование. Больные были прослежены от 24 до 86 мес. (42 ± 2 мес.). Медиана наблюдения составила 38 мес. После неоадьювантной ГТ отмечено уменьшение объема предстательной железы на 33%, до $14-65 \text{ см}^3$ ($29,7 \pm 1,61 \text{ см}^3$), снижение уровня сывороточного ПСА на 96%, до $1,6-9,04 \text{ нг/мл}$ ($1,61 \pm 0,32 \text{ нг/мл}$).

После завершения СЛТ у всех больных отмечался полный клинический регресс первичной опухоли. Несмотря на это, у 5 (9,4%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания через 20–67 мес. ($37,9 \pm 7,4$ мес) после завершения лучевой терапии. Медиана до прогрессирования заболевания составила 29,9 мес. У двух больных были диагностированы только биохимические рецидивы, а у трех больных были выявлены отдаленные метастазы. Отдаленные метастазы локализовались в парааортальных лимфатических узлах, легких и костях. Один больной с биохимическим рецидивом умер от острого инфаркта миокарда (1,9%). Четверо больных с прогрессированием заболевания живы (7,5%), им назначена противоопухолевая терапия.

В первой группе, в которой брахитерапия проводилась на первом этапе, а ДЛТ на втором (БТ-ДЛТ), прогрессирование наблюдалось у 3 больных (5,7%); во второй группе, в которой ДЛТ была на первом этапе, а брахитерапия на втором, прогрессировали 2 больных (3,8%). Не было выявлено достоверных различий в медиане пятилетней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от последовательности этапов СЛТ, в первой группе она составила $84,5 \pm 11,7\%$, а во второй $83,5 \pm 9,1$ ($p=0,73$, рис. 1).

У всех больных с прогрессированием интервал между этапами СЛТ был более 8 недель. Медиана пятилетней безрецидивной выживаемости больных с интервалом более 8 недель составила $58 \pm 2,4\%$. У больных с интервалом менее 4 недель и 4–7 недель не было ни одного случая прогрессирования заболевания ($p=0,23$, рис. 2).

Оценку острой токсичности и поздних лучевых повреждений после сочетанной лучевой терапии проводили по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) и международной шкале токсичности NCI-CTC v. 4

ОСТРЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

После проведения СЛТ больным РПЖ наблюдались лучевые реакции со стороны мочевыделительной системы (циститы) и со стороны нижних отделов желудочно-ки-

шечного тракта (ректиты). Среди исследуемых больных не наблюдалось ни одного случая развития острых лучевых реакций IV степени.

Частота развития острых постлучевых циститов (ОПЦ) составила 49% (табл. 3): I степени у 23 больных (43,4%), II степени у 2 больных (3,8%), III степени у 1 больного (1,9%). Следует отметить, что у больного с ОПЦ III степени был короткий интервал между этапами СЛТ (менее 4 недель). В первой группе ($n=31$) ОПЦ I степени наблюдались у 14 больных (26,4%), а во второй группе ($n=22$) у 12 больных (22,6%). ОПЦ развивались гораздо чаще ОПР (49% и 13,2%). Частота острых постлучевых ректитов (ОПР) I степени составила 13,2%, а ОПР II–IV степени не наблюдались ни у одного больного. В первой группе ОПР наблюдались всего у 3 больных (5,7%), а во второй группе у 4 больных (7,5%).

При анализе частоты острых лучевых реакций в зависимости от интервала между этапами СЛТ было отмечено, что у больных с интервалом до 4 недель ($n=6$) ОПЦ развивались чаще (66,7%), поэтому набор в данную группу был прекращен (табл. 4). А у больных с интервалом 4–7 недель ($n=17$) частота ОПЦ составила 58,8%, с интервалом более 8 недель ($n=12$) 40%. Частота ОПР была на низком уровне и не зависела от интервала между этапами СЛТ: у больных с интервалом до 4 недель ($n=6$) ОПР наблюдались у 1 больного (16,6%), 4–7 недель ($n=17$) — у 2 больных (11,7%), более 8 недель — у 4 больных (13,3%, табл. 4).

ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Частота развития поздних лучевых осложнений (ПЛО) мочевого пузыря составила 9,5%: осложнения I степени наблюдались у 3 больных (5,7%), II степени у 2 больных (3,8%). Не было выявлено статистически достоверных различий в частоте ПЛО со стороны мочевого пузыря в первой и второй группах (табл. 5).

Частота развития ПЛО I степени со стороны прямой кишки была на низком уровне в обеих группах (5,7%): в первой группе — всего у одного больного (1,9%), а во второй у 2 больных (3,8%). ПЛО прямой кишки II–IV степени не отмечено ни у кого. Также не было выявлено достоверных отличий в частоте развития поздних повреждений прямой кишки в зависимости от интервала СЛТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет четких рекомендаций по поводу последовательности проведения этапов СЛТ и интервала между ними. Исторически сложилось так, что в разных учреждениях подходы в отношении последовательности и интервала СЛТ отличались. Sylvester et al. проводили имплантацию источников в предстательную железу после ДЛТ с интервалом 4 недели [7], в то время как Critz и Levinson имплантировали источники в предстательную железу до ДЛТ с интервалом 3 недели [8]. В обоих иссле-

дованиях результаты лечения были обнадеживающими и существенно не различались: в исследовании Sylvester et al. 15-летняя выживаемость без биохимического рецидива у больных РПЖ высокого риска составила 68%, а в исследовании Critz и Levinson 10-летняя безрецидивная выживаемость больных РПЖ высокого риска была 61%.

В исследовании ASCENDE-RT имплантация источников в предстательную железу проводилась через 2–3 недели после ДЛТ; 5-, 7- и 9-летние результаты выживаемости без биохимического рецидива составили 89%, 86% и 83%, соответственно [9]. В исследовании фазы II RTOG 00–19 имплантацию источников в предстательную железу проводили через 3–6 недель после ДЛТ [10], в исследовании Spratt et al. — на первом этапе, с ДЛТ через 4–8 недель [11]. В некоторых исследованиях брахитерапия проводилась как до, так и после ДЛТ [12].

Несмотря на то, что во всех исследованиях были продемонстрированы хорошие результаты лечения больных РПЖ и результаты существенно не различались между собой, исследования были разнородными, не было акцента на последовательности проведения этапов СЛТ и временного фактора между ними. В настоящее время вопрос последовательности проведения этапов СЛТ и интервала между ними остается не до конца изученным, недостаточно крупных рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы прийти к определенному консенсусу.

Наше исследование посвящено оценке результатов лечения больных РПЖ в зависимости от последовательности и интервала между этапами СЛТ. Последовательность проведения брахитерапии была определена наличием в нашем учреждении радиоактивных источников ¹²⁵I. Таким образом, в первую группу был включен 31 больной, а во вторую 22 больных. Согласно общепринятым стандартам ДЛТ, на первом этапе всегда проводится облучение малого таза (регионарные лимфатические узлы, предстательная железа, парапростатическая клетчатка и семенные пузырьки), а затем проводится локальное облучение (буст) предстательной железы для достижения эскалации дозы. Аналогично данной последовательности, больным был подведен брахитерапевтический буст после ДЛТ на малый таз. В нашем исследовании мы ожидали увидеть преимущества данной последовательности, однако анализ результатов СЛТ показал отсутствие достоверных раз-

личий 5-летней безрецидивной выживаемости и частоты токсичности между группами.

Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапевтов, второй этап СЛТ (брахитерапия или ДЛТ) проводился после стихания острых лучевых реакций, так у нас сформировались 3 подгруппы с разным интервалом — до 4 недель, 4–7 недель, более 8 недель. В ходе нашего исследования было выявлено, что больные с интервалом до 4 недель между этапами СЛТ имели выраженные острые лучевые осложнения, в том числе III степени, в связи с чем набор в данную группу был прекращен. У всех больных с прогрессированием заболевания (9,4%) интервал между этапами СЛТ был более 8 недель. Следует отметить, что в этой группе зафиксировано больше всего неблагоприятных факторов риска рецидивирования. У большинства больных (37,7%) данной группы максимальный уровень ПСА до лечения был больше 20 нг/мл, индекс Глисона 8 у 13,2%, 9 у 5,7% и 10 у 1,9% больных, а стадия T3N0M0 была отмечена у 47,2% больных. Таким образом, в связи небольшой выборкой больных, а также наличием у больных с интервалом 8 недель больше факторов риска рецидивирования, достоверность развития прогрессирования заболевания при увеличении интервала между этапами СЛТ не выявлена.

ВЫВОДЫ

СЛТ с использованием радиоактивных источников ¹²⁵I на фоне длительной гормональной терапии является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ высокого риска. При увеличении интервала между этапами СЛТ более 8 недель достоверность развития прогрессирования заболевания не выявлена. Риск развития прогрессирования заболевания у данной группы больных прежде всего связан со стадией заболевания, индексом Глисона и начальным уровнем ПСА более 20 нг/мл. Изменение последовательности этапов СЛТ не влияет на эффективность лечения и частоту лучевых осложнений. Определение последовательности проведения контактной и дистанционной лучевой терапии, а также оптимального интервала между ними является важным этапом для клинической практики. Однако преимущество определенной методики можно доказать только путем проведения рандомизированного исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна В. Потапова, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail dr.anna-potapova@mail.ru

Ирина А. Гладилина, д. м. н., врач-радиотерапевт радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Собственные исследования

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Виталий А. Черняев, к. м. н., старший научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Владимир Н. Шолохов, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Борис В. Бухаркин, д. м. н., профессор, академик РАЕН, врач-уролог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Михаил И. Нечушкин, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Рамиз К. Валиев, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Юрий С. Сергеев, к. м. н., доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Лидия Е. Ротобельская, научный сотрудник группы медицинской кибернетики радиационного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей В. Назаренко, к. м. н., заведующий радиологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-20149-9-4-32-40

For citation: Potapova A. V., Gladilina I. A., Petrovsky A. V., Chernyaev V. A., Sholokhov V. N. et. al. Outcomes of combined radiotherapy in high-risk prostate cancer. Malignant Tumours. 2019; 9(4):32–40 (In Russ)

OUTCOMES OF COMBINED RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PROSTATE CANCER

A. V. Potapova¹, I. A. Gladilina^{1, 2}, A. V. Petrovsky^{1, 3}, V. A. Chernyaev^{1, 4}, V. N. Sholokhov¹, B. V. Bukharkin¹, M. I. Nechushkin¹, R. K. Valiev¹, Yu. S. Sergeev³, L. E. Rotobelskaya¹, A. V. Nazarenko¹

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

2. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

4. A. I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract:

Radiotherapy is one of the radical treatment options used in patients with prostate cancer (PC). Many studies of combined radiotherapy (CRT) for PC have demonstrated good results in respect of response to treatment; however, the sequence of CRT steps and optimal interval between them have not been determined so far. Few randomized studies have been conducted in order to confirm the advantages of brachytherapy at the first or second step or determine the most effective interval between the contact and external beam RT. Therefore, it appears reasonable to evaluate different CRT techniques.

Purpose. The goal of the study was to evaluate the outcomes of PC treatment depending on the sequence of CRT steps and the interval between them.

Materials and methods. 53 patients with PC received ¹²⁵I radiation therapy in combination with long-term hormone therapy (HT). Median follow-up was 38 months. Patients' age varied from 54 to 81 years. All patients were in a high-risk group according to the D'Amico Risk Classification System. The patients were allocated to two groups: in Group 1, brachytherapy was used as the first step (n=31); in Group 2, it was applied after external beam therapy (EBT). The interval between the CRT steps could be less than 4 weeks (n=6), 4–7 weeks (n=17) and more than 8 weeks (n=30). Standard fractionation EBT with a total dose of 46 Gy using the VMAT technique was conducted.

^{125}I prostate implants were inserted to reach a total dose of 110 Gy. Neoadjuvant (2–4 months) and adjuvant (not less than 24 months) regimens of HT were applied.

Results. Five (9.4%) patients had disease progression; two of them experienced only biochemical recurrence; distant metastases were diagnosed in three patients. Median time to disease progression was 29.9 months. One patient with a biochemical relapse died of acute myocardial infarction (1.9%). Median five-year disease-free survival was $84.5 \pm 11.7\%$ in Group 1 and $83.5 \pm 9.1\%$ ($p=0.73$) in Group 2. There were no significant differences in the incidence of toxicity depending on the sequence of CRT steps.

Conclusion. EBT using ^{125}I radiation sources in combination with long-term hormone therapy is an effective and safe treatment option for high-risk PC patients. No significant increase in the incidence of disease progression was observed when the interval between the CRT steps was increased to more than 8 weeks. Changes in the sequence of CRT steps do not affect response to treatment or incidence of radiation-related complications.

Key words: prostate cancer, conformal external beam radiation therapy, combined radiotherapy, brachytherapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Anna V. Potapova, Postgraduate Student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: dr.anna-potapova@mail.ru

Irina A. Gladilina, MD, PhD, DSc, Specialist in Radiation Therapy Radiology Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor Department of Oncology and Radiotherapy of Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Alexander V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Development of Cancer Care in Regions, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir N. Sholokhov, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Research Associate, Ultrasonography Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vitaly A. Chernyaev, MD, PhD, Senior Research Associate of Urology Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Assistant, Department of Oncology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Boris V. Bukharkin, MD, PhD, DSc, Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Urologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ramiz K. Valiev, MD, PhD, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Yury S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Lidiya E. Rotobelskaya, Research Associate, Medical Cybernetics Group, Radiology Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexey V. Nazarenko, MD, PhD, Head, Radiology Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8
2. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988 Dec; 15 (6):1299–305.
3. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol. 2011 Dec;60 (6):1133–9. doi: 10.1016/j.eururo. 2011.08.029. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21889832; PMCID: PMC4037155.
4. Zelefsky MJ, Fuks Z, Wolfe T et al. Locally advanced prostatic cancer: long-term toxicity outcome after three-dimensional conformal radiation therapy: a dose-escalation study. // Radiology. 1998 Oct; 209 (1):169–74.

Собственные исследования

5. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999
6. Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, 65 (4), 965 – 974. doi:10.1016/j.ijrobp. 2006.04.029
7. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al: 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:57 – 64, 2007
8. Critz FA, Levinson K: 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol* 172:2232 – 2238, 2004
9. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J, Murray N, *ASCENDE-RT: An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- And Intermediate-Risk Prostate Cancer, *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* (2016), doi: 10.1016/j.ijrobp. 2016.11.026.
10. Lawton CA, Yan Y, Lee WR, et al. Long-term results of an RTOG phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: e795ee801.
11. Spratt, D. E., Zumsteg, Z. S., Ghadjar, P., Kollmeier, M. A., Pei, X., Cohen, G., Zelefsky, M. J. (2014). Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU International*, 360 – 367. doi:10.1111/bju. 12514
12. Shilkrut M, Merrick GS, McLaughlin PW, et al. The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Cancer* 2013; 119:681e690.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-42-48

Цитирование: Киселев Н.М., Бобров Н.В., Кучин Д.М., Торгомян Г.Г., Шкалова Л.В., Фурман М.Г., Загайнов В.Е. Первичная меланома пищевода. Обзор литературы, клиническое наблюдение. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):42–48

ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА ПИЩЕВОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.М. Киселев^{1,2}, Н.В. Бобров^{1,2}, Д.М. Кучин², Г.Г. Торгомян¹, Л.В. Шкалова², М.Г. Фурман², В.Е. Загайнов^{1,2}

1. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

2. ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Резюме: Первичная меланома пищевода является редким заболеванием, обладающим агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В данной статье представлен обзор мировой литературы по данной нозологической форме заболевания, включающий в себя статистику заболеваемости, а также современные принципы диагностики и лечения пациентов с данной патологией и клиническое наблюдение лечения пациента с резектабельной формой заболевания.

Ключевые слова: первичная меланома пищевода, рак пищевода, меланома, лечение меланомы, диагностика меланомы, резекция пищевода, эзофагэктомия.

Первичная меланома пищевода является крайне редко встречающимся заболеванием, составляя 0,1–0,2% от всех злокачественных новообразований пищевода [1,2] и 0,5% от всех форм меланом [3]. Еще реже встречается беспигментный (амеланотический) вариант меланомы, на долю которого приходится 15–20% всех первичных меланом пищевода [4–6].

Первое описание клинического наблюдения первичной меланомы пищевода датируется 1906 года в публикации Baug E. H [7], однако гистологически подтвержденный диагноз впервые был зарегистрирован Garfinkle J. M. и Sahan W. G. лишь в 1952 году. [8]. Дальнейшее изучение данной патологии показало, что источником развития опухоли являются меланобласты слизистой оболочки, следовательно, данный тип опухоли можно отнести к злокачественным неэпителиальным опухолям пищевода. Опухоль, как правило, имеет полиповидную форму со склонностью к экзофитному росту. К 2014 году, по данным Bisceglia et al. и Yamamoto S. et al., было зарегистрировано 369 случаев первичной меланомы пищевода.

При анализе опубликованных клинических наблюдений выявлены следующие закономерности.

Наибольшая частота встречаемости отмечена в группе пациентов в возрасте 60–70 лет, мужчины в 2–2,5 раза больше подвержены данному заболеванию. Преимущественной локализацией является средняя и нижняя треть пищевода, однако также имеются описания меланомы верхней трети пищевода [4,5,9].

Этиологические факторы, предрасполагающие к развитию этой патологии, на сегодняшний день до конца не изучены. У меланомы пищевода и кожи существуют общие сходные мутации, однако спектр специфичных мутаций

позволяет высказывать предположения о принципиальном отличии между этими видами опухолей; провоцирующие возникновение заболевания факторы при разных локализациях меланомы также отличны [10].

Клиническая картина заболевания неспецифична и схожа с другими злокачественными новообразованиями пищевода. Заболевание манифестирует дисфагией, одиофагией, снижением аппетита, потерей веса, болями в эпигастрии и за грудиной, изжогой, желудочно-кишечным кровотечением [5,9,11]. Среднее время от появления первых симптомов до установки окончательного диагноза составляет 3–3,5 месяца [4,5].

По причине отсутствия специфической клинической картины дифференциальная диагностика первичной меланомы с другими опухолевыми заболеваниями пищевода представляет собой сложную задачу [12]. Основным диагностическим методом является эндоскопическое исследование с биопсией и последующим гистологическим исследованием, в ряде случаев дополняемое проведением иммуногистохимического исследования. При эзофагоскопии первичная меланома пищевода чаще всего выглядит как экзофитное полиповидное образование от светло-серого до черного цвета, реже беспигментное; также могут встречаться язвенные формы [9,13,14].

Первичная меланома пищевода представлена преимущественно солитарным образованием, частота мультифокального поражения по данным ряда авторов составляет от 4,7% [15,16] до 12% [17].

Беспигментный (ахроматический) вариант первичной меланомы пищевода отличается чрезвычайно агрессивным течением заболевания по причине инвазивного роста и склонности к раннему метастазированию. Около 40%

пациентов к моменту постановки диагноза имеют отдаленные метастазы. Метастазирование происходит, как правило, лимфогенным и гематогенным путями [9,13,14]. По данным Makuuchi H. et al., у больных с «поверхностной» первичной меланомой метастатическое поражение лимфоузлов регистрируется в 44,3% случаев, при «распространенной меланоме» — в 82,8% [18]. Присутствие отдаленных метастазов описано в таких органах, как печень, легкие, головной мозг, плевра, брюшина, кости и сердце [5,9,19].

С целью определения распространенности опухолевого поражения и постановки топического диагноза рутинно используется КТ с внутривенным контрастированием [4], ряд авторов рекомендуют использование ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, которое так же позволяет определить стадию заболевания [11,20,21]. Применение таких инструментальных методов обследования, как МРТ, рентгеноскопия, эндоУЗИ, также является важным для уточнения диагноза [4,5,9,22].

Крайне важным для проведения дифференциальной диагностики первичной меланомы пищевода является выполнение иммуногистохимического исследования [4,5,23,24]. Положительные HMB-45, белок S-100, Vimentin, Melan A, нейроспецифичная енолаза и отрицательные цитокератин, р 63, CEA подтверждают наличие меланомы и исключают карциному [4,5,9]. SOX10 и KBA62 используется в диагностике беспигментных меланом [25]. Имеются сведения, что детекция трансмембранных онкопротеинов KIT и PDGFRA используется для определения первичной меланомы пищевода и дифференцировки ее с первичной меланомой кожи [26]. В своем исследовании Sanlorenzo M. et al. при определении мутационного профиля опухоли отметили высокий процент мутации гена NRAS [27].

Вопросы тактики лечения по причине редкости данной патологии остаются дискуссионными и не стандартизированы. Безусловно, тактику лечения определяют локализация опухоли, стадия заболевания и соматический статус пациента. В настоящее время, по мнению большинства авторов, хирургический метод лечения является методом выбора, объем оперативного вмешательства по причине распространенности процесса наиболее часто представлен эзофагэктомией или субтотальной резекцией пищевода с лимфаденэктомией [28–31].

Стандарты лекарственной противоопухолевой терапии первичной меланомы пищевода отсутствуют ввиду редкости данного заболевания. Применение лучевой, химио- и иммунотерапии в качестве самостоятельных методов лечения оправдано в случае нерезектабельности опухоли, наличии отдаленного метастазирования или противопоказаний к оперативному лечению по соматическому статусу пациента [9,24].

Рядом авторов предоперационная химиолучевая терапия рекомендована для уменьшения объема опухоли и улучшения отдаленных результатов [4,11,32]. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа является крайне перспективным и эффективным методом

лечения, который использовался в качестве терапии первой линии меланомы пищевода [9,33]. В исследовании Lu Si и Jun Guo пациенты с нерезектабельными меланомами пищевода, получавшие иммунотерапию ингибиторами PD-1 рецепторов, продемонстрировали увеличение безрецидивной выживаемости на 12,1 месяцев в сравнении с пациентами, прошедшими химиотерапию (15,6 против 3,5 мес.) [24]. Имеются данные о положительном влиянии применения интерферона α в адьювантном режиме в течение года у пациента с первичной меланомой пищевода и метастатическим поражением легкого после одномоментной эзофагэктомии с лобэктомией [34]. Имеются данные о применении таргетной терапии у пациентов с активными мутациями в специфических локусах таких генов как c-Kit, NRAS, BRAF, однако результаты лечения являются сомнительными [24,35]. В ряде публикаций представлены данные о применении различных схем химиотерапии такими препаратами как 5-фторурацил, дакарбазин, цисплатин, темозоломид, однако степень их эффективности и влияние на отдаленные результаты также весьма спорные [24,36].

Встречаются клинические наблюдения успешного использования фотодинамической терапии, на фоне которой наблюдался полный регресс опухоли, однако через 5 месяцев отмечена прогрессия заболевания в виде появления метастазов в печени и легких, потребовавших начала химиотерапии [14].

Имеются данные о возможном применении эндоскопической резекции при малых опухолях, распространяющихся в пределах слизистой оболочки [37,38], и в паллиативных целях [13,39].

Согласно данным различных авторов, 2-х летняя безрецидивная выживаемость после радикального лечения первичной опухоли составляет около 40%, а общая выживаемость — около 50–60%. Медиана выживаемости может достигать 34,5 месяцев [23,28,40].

Морфологический диагноз основывается на идентификации критериев, установленных Allen & Spitz в 1952 г., и дополненных для меланомы позднее Raven & Dawson [41]. В отношении стадирования первичной меланомы пищевода консенсус отсутствует.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент мужчина 64 лет направлен в онкологическое отделение ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России с диагнозом плоскоклеточная карцинома нижней трети пищевода.

Из анамнеза: обследован по поводу жалоб на прогрессирующую дисфагию 2 ст., одинофагию. Вышеуказанные жалобы предъявлял в течение последних 2–3 месяцев. Помимо этого, отмечал снижение массы тела на 8 кг за последние 6 месяцев (ИМТ = 18,3 кг/м²). Других проявлений заболевания не было. Наследственность не отягощена. Табакокурение и злоупотребление алкоголем отрицает.

Клиническое наблюдение

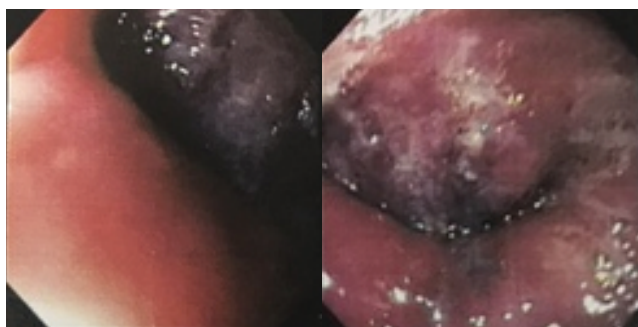


Рисунок 1. Опухоль нижней трети пищевода при эзофагогастродуоденоскопии.

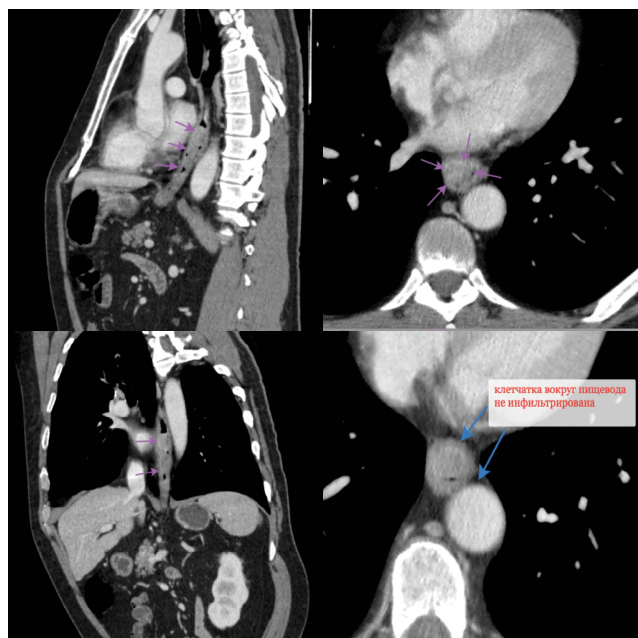


Рисунок 2. Аксиальная, сагиттальная и фронтальная проекции компьютерной томографии органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

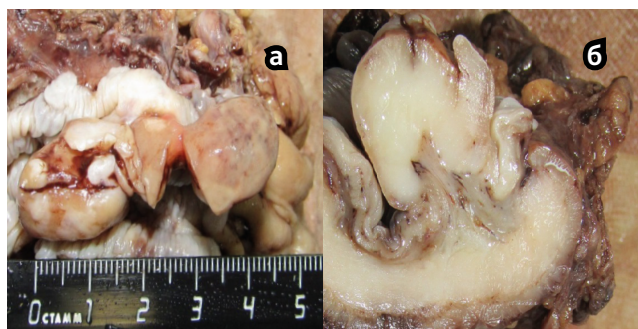


Рисунок 3. Макрофотографии стенки пищевода с опухолью: а — общий вид, б — вид на разрезе.

Оперативных вмешательств не было. Из сопутствующей патологии у пациента длительный коронарный анамнез, в 2009 году проведено стентирование правой коронарной артерии по поводу стенокардии напряжения III ФК. Также у пациента имеется гипертоническая болезнь III ст., ст. 1, риск 3. ECOG статус — 1 балл.

Амбулаторно по эзофагогастродуоденоскопии на 35 см от резцов в нижне-грудном отделе пищевода по передней стенке выявлено опухолевидное образование синюшно-красного цвета, более чем на 2/3 стенозирующее его просвет (рис. 1), выполнена биопсия.

По результатам гистологического исследования биопсийного материала верифицирован плоскоклеточный рак. Пациенту выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, в ретрокардиальном сегменте грудного отдела пищевода на протяжении 6,5 см определялось неравномерное утолщение стенки толщиной до 13 мм, данных за поражение других отделов пищевода нет, отмечено супрастенотическое расширение пищевода. Отдаленных метастазов не выявлено (рис. 2).

Пациент консультирован в нашем Центре, назначено дообследование с целью оценки соматического статуса пациента, определения стадии заболевания и дальнейшей тактики лечения в рамках мультидисциплинарного консилиума.

По результатам обследований установлено, что у пациента плоскоклеточная карцинома нижней трети пищевода cT2N0M0, стадия II A по классификации злокачественных опухолей TNM [42]. Соматический статус по ECOG 1. Физический статус по ASA III.

Необходимо уточнить, что все инструментальные исследования, в том числе гистологическое, были выполнены вне нашего учреждения. Пересмотра гистологических стекол до операции не проводилось, поскольку клинических сомнений в диагнозе не возникало.

На консилиуме принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме операции типа Ivor-Lewis.

Пациент госпитализирован в онкологическое отделение КБ № 1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, подготовлен к плановому оперативному лечению. Выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной интраплевральной пластикой желудочным стеблем, лимфаденэктомия 2F из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступов. Макроскопически опухоль была представлена экзофитным образованием розового цвета, плотной консистенции, диаметром 4 см, соединенным со слизистой пищевода тонкой ножкой. На разрезе ткань образования светло-розового цвета, однородная, растет в пределах стенки пищевода. Слои стенки пищевода на разрезе в области образования дифференцируются (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений и составил 11 койко-дней. При контрольной рентгеноскопии пищеводно-желудочного анастомоза патологических

затеков контрастного вещества не выявлено, пищеводно-желудочный анастомоз проходим, контрастирован желудочный стебель, проксимальные петли тонкой кишки не расширены (рис. 4).

При микроскопическом исследовании операционного материала в подслизистом слое стенки пищевода определяется опухолевый узел солидно-альвеолярного строения, из клеток среднего и крупного размера с ядрами овальной, округлой и бобовидной формы с гранулярным хроматином и ободком бледно-эозинофильной цитоплазмы. В ядрах части клеток выявляются четкие эозинофильные ядрышки; в отдельных опухолевых клетках — фигуры атипичных митозов. В опухоли встречаются участки, образованные опухолевыми клетками с веретеновидными ядрами, формирующими волокнистые пучки. Слизистая оболочка пищевода над опухолевым узлом изъязвлена. Опухоль растет в пределах подслизистого слоя, мышечный слой стенки пищевода интактен. За пределами подслизистого опухолевого узла отмечается поверхностное распространение опухоли в пределах базального слоя многослойного плоского эпителия слизистой оболочки пищевода. По отдельным полям зрения в данных участках выявляются клетки с наличием в цитоплазме гранул темно-коричневого пигмента (рис. 5). В границах резекции опухолевого роста не выявлено. В присланных

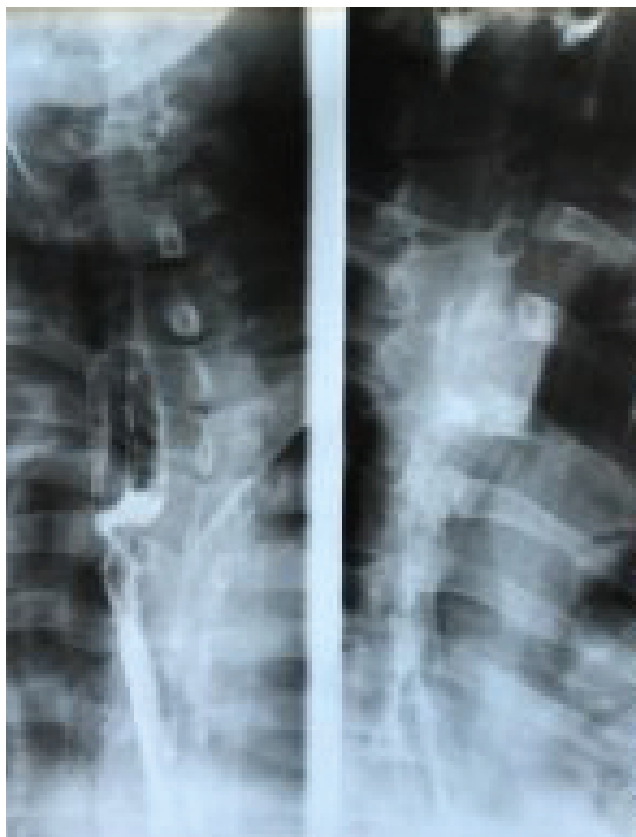


Рисунок 4. Контрольная рентгеноскопия пищеводно-желудочного анастомоза на 5-е сутки послеоперационного периода.

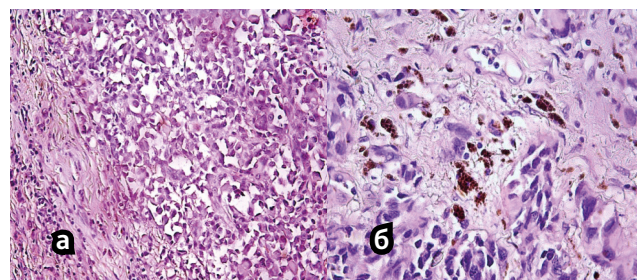


Рисунок 5. Окраска гематоксилином и эозином (а × 200, б × 400)

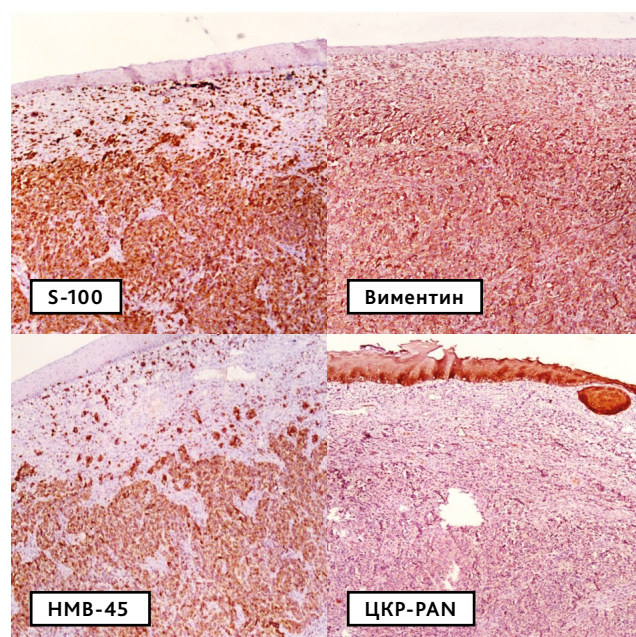


Рисунок 6. Иммуногистохимическое окрашивание, × 100: клетки опухоли ярко экспрессируют S-100, Виментин, HMB-45 и не экспрессируют ЦКР-PAN.

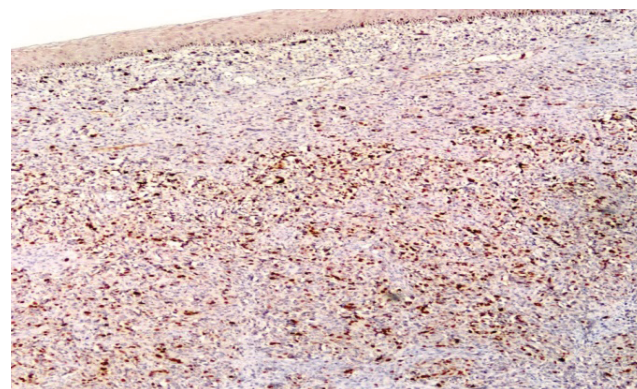


Рисунок 7. Иммуногистохимическое окрашивание, × 100: яркая экспрессия Ki-67 в ядрах до 30% опухолевых клеток.

Клиническое наблюдение

лимфоузлах метастазов опухоли нет. Заключение — первичная меланома пищевода (ICD-O code: 8720/3).

Диагноз подтвержден результатами иммуногистохимического исследования: опухолевые клетки ярко экспрессируют Виментин, S-100, PMEL-17, CD 117 и не экспрессируют ЦКР-PAN, ЦКР 7, ЦКР 5, p 63, CD 34, Десмин, SM-актин (рис. 6). Ki-67 экспрессируется в ядрах до 30% опухолевых клеток (рис. 7).

По результатам молекулярно-генетического исследования опухоли обнаружено увеличение количества копий гена KRAS и не обнаружено мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF, KIT (C-Kit), PDGFRA.

Пациент осмотрен дерматологом, офтальмологом, данных за меланому кожи, глаз не получено. Дополнительно проводилось МРТ головного мозга, ПЭТ-КТ всего тела, другой очаговой патологии не выявлено.

В дальнейшем пациенту не проводили ни химиолучевую, ни иммунотерапию. При динамическом наблюдении в течение 14 месяцев данных за рецидив или прогрессирование заболевания нет.

ВЫВОДЫ:

1. Первичная меланома пищевода является редким, трудным для диагностики заболеванием, склонным к крайне агрессивному течению.
2. Лечение пациентов с данной патологией должно являться прерогативой специализированных центров.
3. Выбор оптимальной тактики лечения необходимо проводить в рамках мультидисциплинарного подхода, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай М. Киселев, ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: mdkiselevnm@gmail.com

Николай В. Бобров, врач-хирург ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: nikolay_bobrov15@mail.ru

Денис М. Кучин, к. м. н., врач-онколог, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

Гайк Г. Торгомян, клинический ординатор кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: t995aik@mail.ru

Любовь В. Шкалова, к. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: L_Shkalova@mail.ru

Михаил Г. Фурман, врач анестезиолог-реаниматолог, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Владимир Е. Загайнов, д. м. н., заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный специалист по хирургии ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: zagainov@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-42-48

For citation: Kiselev N. M., Bobrov N. V., Kuchin D. M., Torgomyan G. G., Shkalova L. V., Furman M. G., Zagainov V. E. Primary malignant melanoma of the esophagus. Literature review and clinical case. Malignant Tumours. 2019; 9(4):42–48 (In Russ)

PRIMARY MALIGNANT MELANOMA OF THE ESOPHAGUS. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

N. M. Kiselev^{1,2}, N. V. Bobrov^{1,2}, D. M. Kuchin², G. G. Torgomyan¹, L. V. Shkalova², M. G. Furman²,
V. E. Zagainov^{1,2}

1. Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

2. Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

Summary: Primary malignant melanoma of the esophagus is a rare disease with an aggressive course and poor prognosis. This article presents a review of the world literature on this specific disease, including incidence statistics, modern principles of diagnosis and treatment, as well as a clinical case of a patient with resectable esophageal melanoma.

Key words: primary malignant melanoma of the esophagus, esophageal cancer, melanoma, melanoma treatment, melanoma diagnostics, resection of the esophagus, esophagectomy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay M. Kiselev, Assistant Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Oncologist, Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: mdkiselevnm@gmail.com

Nikolay V. Bobrov, Surgeon, Privolzhsky Regional Medical Center, Assistant Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: nikolay_bobrov15@mail.ru

Denis M. Kuchin, MD, PhD, Oncologist, Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

Gayk G. Torgomyan, medical resident, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: t995aik@mail.ru

Lyubov V. Shkalova, MD, PhD, Head of the Pathologic Anatomy Department, Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: L_Shkalova@mail.ru

Mikhail G. Furman, MD, Anesthesiologist, Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

Vladimir E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Chief Expert on Surgeon, Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: zagainov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alvarez R. U., Funke R. A., Felipe Solis H., et al. Melanoma primario de esofago. Rev Chilena de Cirugia 2009;61:168 – 70.
2. Sanchez A. A., Wu T. T., Prieto V. G. et al. Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: clinicopathologic review of 10 cases. Arch. Pathol. Lab. Med 2008;132:1623 – 1629.
3. Volpin E., Sauvanet A., Couvelard A., Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. Dis. Esophagus 2002;15:244 – 249.
4. Kransfelder M., Seidl S., Dobritz M. et al. Amelanotic esophageal malignant melanoma: case report and review of literature. Case Rep. Gastroenterol 2008;2:224 – 231.
5. Stringa O., Valdez R., Beguerie J. R. et al. Primary amelanotic melanoma of the esophagus. Int. J. Dermatol 2006;45:1207 – 1210.
6. Koga N, Kubo N, Maehara Y. et al. Primary amelanotic malignant melanoma of the esophagus: a case report. Surg Case Rep 2019;5 (1):4.
7. Baur E. H. Ein fall von primaerem melanoma de oesophagus. Arb. Geb. Pathol. Anat. Inst. Tuebingen 1906;5:343 – 354.
8. Garfinkle JM, Cahan WG. Primary melanocarcinoma of the esophagus; fist histologically proved case. Cancer 1952;5:921 – 926.
9. Morita F. H. A., Ribeiro U., Sallum R. A. A. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus — a rare and aggressive disease. World. J. Surg. Oncol 2013;11:210 – 216.
10. Krauthammer M. Unraveling the etiology of primary malignant melanoma of the esophagus. J Thorac Dis. 2018;9:1074 – 1075.
11. Hashimoto T, Makino T, Doki Y. et al. Clinicopathological characteristics and survival of primary malignant melanoma of the esophagus. Oncol Lett. 2019;18 (2):1872 – 1880.
12. Sim Y., Teo J. S., Iqbal J., Chan W. H. Primary melanoma of the esophagus, a diagnostic challenge. Asian J. Surg 2015;38 (4):236 – 238.
13. Lee S. H., Park S. H., Kim H. G. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus. Yonsei Med. J 1998;39:468 – 473.
14. Naomoto Y., Perdomo J. A., Kamikawa Y. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: report of a case successfully treated with pre- and post-operative adjuvant hormone-chemotherapy. Jpn. J. Clin. Oncol 1998;28:758 – 761.
15. Abdel Samie A., Stumpf M., Fayyazi A., Werle S., Theilmann L. Primary multifocal malignant melanoma of the esophagus. J. Gastrointest. Cancer 2014;45:228 – 30.
16. Yamamoto S., Makuuchi H., Kumaki N., Ozawa S., Shimada H., Chino O., Kazuno A., Yasuda S., Tamayama T., Sakai I. A long surviving case of multiple early stage primary malignant melanoma of the esophagus and a review of the literature. Tokai J. Exp. Clin. Med. 2015;40 (3):90 – 95.

Клиническое наблюдение

17. Granel V.L., Moya S.M. A., Fortea S.C., Escrig S.V.J., Fortea S.C., Martínez L. C., Tornador G.N., Salvador S.J. L. Primary esophageal melanoma: Report of a case. *Rev. Esp. Enferm. Dig* 2016;108 (10):666 – 669.
18. Makuuchi H., Takubo K., Yanagisawa A., Yamamoto S. Esophageal malignant melanoma: analysis of 134 cases collected by the Japan Esophageal Society. *Dis. Esophagus* 2015;12:158 – 169.
19. Matsutani T., Onda M., Miyashita M. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus treated by esophagectomy and systemic chemotherapy. *Dis. Esophagus* 2001;14:241 – 244
20. Pfannenberger C., Schwenzer N. Whole-body staging of malignant melanoma: advantages, limitations and current importance of PET-CT, whole-body MRI and PET-MRI. *Radiology* 2015;55:120 – 126
21. Vandewoude M., Cornelis A., Wyndaele D. et al. (18) FDG-PET-scan in staging of primary malignant melanoma of the oesophagus: a case report. *Acta. Gastroenterol. Belg* 2006;69:12 – 14.
22. Ohnuma H., Ishikawa K., Kato J. et al. Cases of primary malignant melanoma and melanocytosis of the esophagus observed by magnifying endoscopy: Application to differential diagnosis: case series. *Medicine (Baltimore)* 2017;96 (17):e6701.
23. Lasota J., Kowalik, A., Miettinen, M. et al. Primary malignant melanoma of esophagus: clinicopathologic characterization of 20 cases including molecular genetic profiling of 15 tumors. *Modern Pathology* 2019;32:957 – 966.
24. Wang X, Kong Y, Guo J. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A retrospective analysis of clinical features, management, and survival of 76 patients. *Thorac Cancer* 2019;10 (4):950 – 956.
25. Kobayashi J, Fujimoto D, Goi T. et al. A report of amelanotic malignant melanoma of the esophagus diagnosed appropriately with novel markers: A case report. *Oncol Lett* 2018;15 (6):9087 – 9092.
26. Terada T. Amelanotic malignant melanoma of the esophagus: report of two cases with immunohistochemical and molecular genetic study of KIT and PDGFRA. *World J. Gastroenterol* 2009;15:2679 – 2683.
27. Sanlorenzo M., Ribero S., Quaglino P. et. al. Genetic mutations in primary malignant melanoma of the esophagus: case report and literature review. *G. Ital. Dermatol. Venerol* 2015.
28. Harada K, Mine S, Yamada K, et al. Long-term outcome of esophagectomy for primary malignant melanoma of the esophagus: a single-institute retrospective analysis. *Dis Esophagus* 2016;29:314 – 319.
29. Gao S, Li J, Feng X, Shi S, He J. Characteristics and Surgical Outcomes for Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Sci Rep* 2016;6:23804.
30. Ling C, Feng J, Li J, Liu Q. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Turk J Gastroenterol* 2018;6:711 – 713.
31. Kuwabara S, Ebihara Y, Hirano S. Primary malignant melanoma of the esophagus treated with subtotal esophagectomy: a case report. *BMC Surg* 2017;17 (1):122.
32. Imai, S., Suzuki, A., Yamamoto, Y., Clin J. et al. Primary malignant melanoma of esophagus following chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: report of a case. *Gastroenterol* 2017;10:336.
33. Pauline Rochefort, Juliette Roussel, Christelle de la Fouchardière et al. Primary malignant melanoma of the esophagus, treated with immunotherapy: a case report. *Immunotherapy* 2018;10:831 – 835.
34. Tian Zhao, Feng-Wei Kong, Wen-Bin Wu. A long-term survivor with esophageal melanoma and pulmonary metastasis after single-stage esophagectomy and lobectomy. *Medicine* 2017; e7003.
35. Abdo J, Agrawal DK, Mittal SK. «Targeted» Chemotherapy for Esophageal Cancer. *Front Oncol* 2017;7:63.
36. Yoshio Naomoto, Kyoko Hara, Noriaki Tanaka. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: Report of a Case Successfully Treated with Pre- and Post-operative Adjuvant Hormone-Chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1998;28:758 – 761
37. Eleftheriadis N., Inoue H., Ikeda H., Onimaru M., Yoshida A., Hosoya T. et al. Endoscopic submucosal dissection for primary malignant esophageal melanoma (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2013;78:359.
38. Tipirneni E., Gunaratnam N. T., Tworek J. A., Kodali S. Primary malignant melanoma of esophagus treated with endoscopic mucosal resection and esophagectomy. *J. Gastrointest. Cancer* 2011;42:266 – 268.
39. Sabanathan S., Enj J., Pradhan G. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am. J. Gastroenterol* 1989;84:1475 – 1481.
40. Navarro-Ballester A., De Lázaro-De Molina S., Gaona-Morales J. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: A Case Report and Review of the Literature. *Am. J. Case Rep* 2015;16:491 – 495.
41. Raven R. W., Dawson A. Malignant melanoma of the esophagus. *Br. J. Surg* 1964;51:551 – 555.
42. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th edition. Wiley-Blackwell 2016; p272.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58

Цитирование: Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш., Еникеев Р.Ф. Применение таргетной терапии в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2019;9 (4):49–58

ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.З. Исянгулова^{1,2}, Р.Ш. Хасанов^{2,3}, Р.Ф. Еникеев¹

1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия

2. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

3. Приволжский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Проблема нейроэндокринных опухолей (НЭО) стала углубленно изучаться только в последние годы. Возросшее внимание к ней обусловлено увеличением частоты обнаружения НЭО в связи с совершенствованием методов диагностики.

Ограниченная эффективность химиотерапии у высокодифференцированных распространенных метастатических НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) подчеркивает необходимость поиска новых и более эффективных вариантов лекарственного лечения.

Недавние исследования специфических биологических особенностей НЭО привели к разработке новых целевых методов лечения, которые учитывают высокую васкуляризацию и гиперэкспрессию специфических факторов роста и родственных рецепторов тирозинкиназы. Таким образом, с изучением сигнальных путей mTOR TSC2, PTEN и PIK3CA открываются новые возможности в лечении пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ, особенно неоперабельных и метастатических форм. Таргетная терапия, которая специфически ингибирует рецепторы факторов роста и связанные с ними сигнальные пути, является многообещающим подходом лекарственного лечения НЭО ЖКТ и ПЖ.

В этом обзоре кратко изложено состояние и перспективы использования таргетной терапии, описаны клинические исследования в лечении НЭО ЖКТ и ПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, таргетная терапия, карциноид, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа опухолей, которые могут развиваться в клетках диффузной эндокринной системы различных органов. Более 60% случаев НЭО развивается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). По данным мировой литературы среди злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) доля НЭО составляет 1–2% [1,2]. Ежегодная заболеваемость НЭО ПЖ колеблется от 0,2 до 0,4 случаев на 100 тыс. населения. В последние годы зарегистрировано увеличение заболеваемости НЭО, что связано с дальнейшим развитием и улучшением иммуногистохимических и диагностических методов [3–6].

По итогам крупного исследования в Англии результаты 5-летней выживаемости составили 56% для высокодифференцированных и 5,2% для низкодифференцированных НЭО ЖКТ [7].

Yao JC и соавт. в другом исследовании проанализировали 5-летнюю выживаемость в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса. В ходе работы были получены следующие результаты: 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным процессом составила 71%, при наличии региональных метастазов — 55%, при распространенных процессах — 23% [8].

В связи с частым латентным, бессимптомным течением более 60% пациентов на момент постановки диагноза имеют уже распространенный, метастатический и неоперабельный процесс. В таких случаях в зависимости от степени дифференцировки опухоли для лечения используются лекарственные методы (терапия аналогами соматостатина, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия). Но следует отметить, что высокодифференцированные НЭО слабо чувствительны к химиотерапии. Частота регресса опухолевых очагов при этом не превышает 33% [9,10].

Обзоры и аналитика

Согласно действующим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2019 года и Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENETS) 2016 года для лечения распространенных высокодифференцированных НЭО G1 и G2 в 1 линии применяются аналоги соматостатина (октреотид и ланреотид) [11,12]. Подавление роста опухоли может происходить как в результате прямого (связывание с рецепторами соматостатина 1–5 подтипов), так и опосредованного действия аналогов соматостатина — путем ингибирования ангиогенеза и синтеза факторов опухолевого роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [13].

Четкие рекомендации при отсутствии рецепторов соматостатина или при прогрессировании после терапии

аналогами соматостатина в 1 линии на данный момент не определены. Ограниченная эффективность цитотоксических режимов лечения высокодифференцированных НЭО приводит к поиску новых препаратов.

Экспрессия и сигнализация факторов роста и их родственных рецепторов в НЭО ЖКТ и ПЖ были изучены достаточно хорошо, что проложило путь для новых молекулярных целевых стратегий лечения пациентов [14–20].

В этой статье представлен общий обзор выбранных таргетных препаратов и клинических исследований, которые проводились или в настоящее время находятся в стадии рассмотрения и тестирования для лечения высокодифференцированных НЭО ПЖ и ЖКТ.

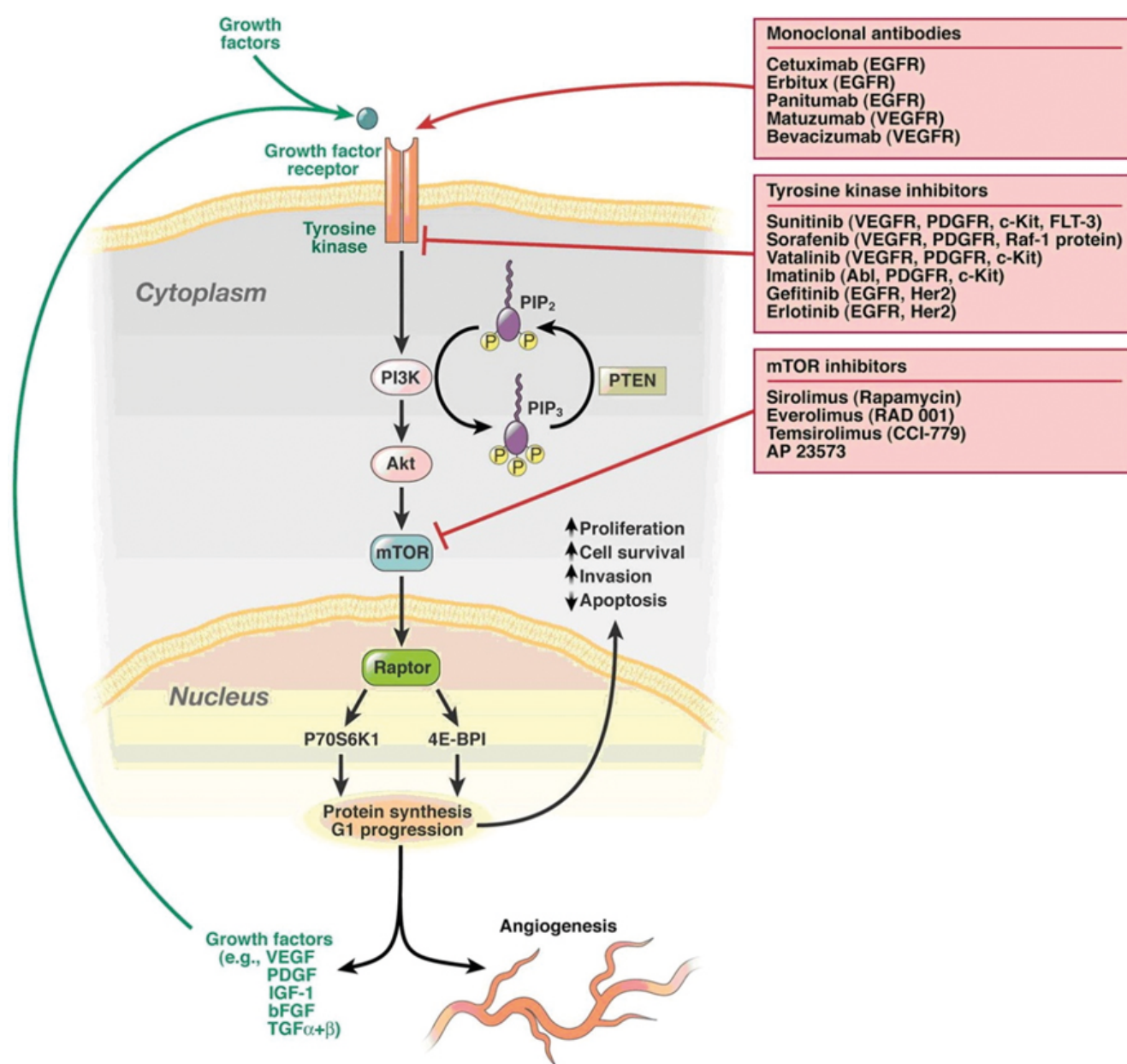


Рисунок 1. Механизм действия таргетных препаратов на клетки нейроэндокринных опухолей [21].

ВВЕДЕНИЕ

Значительные успехи в изучении биологии НЭО ПЖ, достигнутые за последние десятилетия, показывают, что такие опухоли имеют высокую васкуляризацию, а также продуцирование и секрецию факторов роста, таких как VEGF, EGF, IGF, PDGF, HGF, FGF или TGF- α [22–26].

На рисунке 1 представлена схема клетки НЭО ПЖ и механизм действия таргетных препаратов в лечении НЭО.

При присоединении соответствующих факторов роста происходит аутофосфорилирование внутриклеточного тирозинкиназного компонента рецепторов. Фосфорилирование тирозинкиназы активирует сигнальный путь PI3K-AKT-mTOR, который способствует синтезу белка, прогрессированию клеточного цикла и выживанию клеток, что вызывает повышенную клеточную пролиферацию, ингибирование апоптоза, клеточную инвазию и ангиогенез опухоли. Этот путь может быть ингибирован моноклональными антителами к рецепторам фактора роста, ингибиторами тирозинкиназы со специфической активностью в отношении различных рецепторов фактора роста или нижестоящими ингибиторами mTOR. В то время как ингибиторы mTOR активны как против опухоли, так и против ее васкуляризации, ингибиторы тирозинкиназы или антитела, направленные против специфических факторов роста, могут преимущественно влиять на саму опухоль или вторично ингибировать рост опухолевых клеток, изменяя ее кровоснабжение.

Еще одним перспективным подходом в лечении является прямое ингибирование сигнальных путей, таких как мишень фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) — AKT-(mTOR) или Ras/Raf-митоген-активированная киназа (MAPK) [27,28].

Все больше доказательств того, что специфическое ингибирование нескольких ключевых компонентов этих путей, таких как mTOR и Raf, обладает повышенной противоопухолевой активностью по сравнению с ингибированием только одного пути. Таким образом, ингибирование только одного рецептора фактора роста компенсируется сигнализацией и трансактивацией других рецепторов фактора роста [29–32].

АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯ

Среди наиболее перспективных новых терапевтических подходов — ингибирование синтеза и/или секреции факторов роста, а также рецепторное связывание ангиогенных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти подходы основаны на использовании специфических моноклональных антител для ослабления васкуляризации опухолей или ингибиторов тирозинкиназы [33,34].

Избыточная экспрессия различных рецепторов онкогенного фактора роста в НЭО ЖКТ и ПЖ, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор

инсулиноподобного фактора (IGF-1R) или рецептор фактора роста тромбоцитов (в основном PDGFR- β), открывает новые возможности в таргетной терапии НЭО [35–38].

Последние исследования показали особую роль VEGF для прогноза и прогрессирования НЭО ЖКТ и ПЖ, установив, что гиперэкспрессия VEGF коррелирует с повышенным ангиогенезом и низкой выживаемостью без прогрессирования среди пациентов с высокодифференцированными НЭО. Исходя из этого, система VEGF/VEGFR стала достаточно изученной мишенью для лечения НЭО. Фактор роста VEGF стимулирует ангиогенез во многих опухолях и блокирование данных механизмов является эффективной антиангиогенной терапией при раке [39].

Бевацизумаб — рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов, что было продемонстрировано в лечении НЭО [40].

В клиническом исследовании NCT00137774 изучался вопрос использования комбинации бевацизумаба с темозоломидом у пациентов с прогрессирующими НЭО ЖКТ и ПЖ (56% пациентов и 44% пациентов соответственно). Данный режим был эффективен у 1/3 пациентов с НЭО ПЖ (частота ответа составила 33%, у 5 пациентов из 15), в группе с карциноидами ответа не было (0%, 0/19) [41].

ASCO (Американское общество клинической онкологии) в 2015 году представило результаты исследования SWOG S0518 и CALGB 80701, однако они были разочаровывающими [42]. В исследовании SWOG S0518 комбинация октреотид-депо с бевацизумабом у пациентов с плохим прогнозом НЭО не улучшила безрецидивную выживаемость по сравнению с сочетанием октреотид-депо с интерфероном альфа-2b.

CALGB 80701 было рандомизированным исследованием фазы II, в котором сравнивали применение комбинации эверолимуса с VEGF-ингибитором бевацизумаба (в дозе 10 мг/кг дважды в неделю) и только эверолимуса у 150 пациентов с прогрессирующим НЭО ПЖ групп G1 и G2 в течение 12 месяцев [43]. Пациенты, независимо от функциональности опухолей, получали сопутствующую терапию октреотид в стандартной дозировке. Первичная конечная точка — безрецидивная выживаемость — незначительно улучшилась с 14 месяцев до 16,7 месяца (отношение рисков (HR) 0,80; $p=0,12$). Это считалось статистически значимым из-за предопределенного p значения 0,15. Частота ответа также повысилась (31% против 12%, $p=0,005$) [44].

В исследовании фазы III SWOG S0518 назначался октреотид + интерферон- α -2b или бевацизумаб 427 пациентам с НЭО ЖКТ групп G1 и G2 при прогрессировании заболевания или при наличии неблагоприятных прогностических признаков. При этом не выявлено существенной разницы в медиане выживаемости без прогрессирования в данных группах. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,6 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ), 12,9–19,6 месяцев) и 15,4 месяца (95% ДИ,

Обзоры и аналитика

9,6–18,6 месяца) в группах использования бевацизумаба и интерферона- α -2b соответственно (HR 0,93; 95% ДИ, 0,73–1,18, $p = 0,55$) [45].

Комбинация бевацизумаба с капецитабином показала клиническую активность при лечении G1 НЭО, которую подтверждают рандомизированные исследования [46]. В исследованиях изучался бевацизумаб при НЭО в комбинации с капецитабином (в метронульном режиме) и октреотидом (номер клинического исследования NCT01203306). Частичный ответ при этом был получен у 8 пациентов (17,8%, 95% ДИ, 6,4%–28,2%). Следует отметить, что медиана безрецидивной выживаемости составила 14,9 месяцев, медиана общей выживаемости не была достигнута [47].

В аналогичном исследовании изучали эффективность и переносимость бевацизумаба в комбинации с капецитабином у 49 больных высокодифференцированными НЭО ЖКТ с Ki-67 <15%, не получавших до этого химиотерапию. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,4 месяца (95% ДИ, 13,2; не достигнуто). Стабилизация заболевания достигнута у 70% пациентов, частичный ответ — у 18%. 2-летняя выживаемость составила 85%. Медиана общей выживаемости не была достигнута [46,48].

Таким образом, обнадеживающие результаты были получены в отдельных случаях метастатических НЭО. В других случаях ответы были короткими по продолжительности или не достигнуты. Объяснение может быть в том, что молекулы, нацеленные на VEGF, подавляют рост новых сосудов, но действие против стабильной сосудистой системы опухоли является менее интенсивным [49]. Кроме того, на ранних стадиях прогрессирования рака новые кровеносные сосуды опухоли в большей степени зависят от пути VEGF. Эта зависимость на более поздних этапах уменьшается или полностью теряется и, таким образом, оставляет пространство для других ангиогенных драйверов [50]. Фактически другие факторы, такие как тромбоцитарные факторы роста (PDGF), вносят вклад в ангиогенный процесс [51].

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНТИРОЗИНКИНАЗЫ

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI's) (сорафениб и сунитиниб) обладают свойствами анти-VEGF или VEGFR. Однако они проявляют лишь умеренную активность *in vivo* в карциноидных опухолях.

Сорафениб является мультикиназным ингибитором, подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β) [52–54].

В 2005 году в международном многоцентровом исследовании фазы II оценивалась эффективность сорафениба у пациентов с прогрессирующими метастатическими

НЭО ЖКТ и ПЖ (номер клинического исследования NCT00131911). В группах из 51 пациента с высокодифференцированными НЭО ЖКТ и 42 пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ наблюдалась 10%-ая частота ответа. Суммарная частота минимального и частичного ответов у больных НЭО ЖКТ была равна 17%, у больных НЭО ПЖ — 32%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,7 месяцев у пациентов с НЭО ПЖ и 9,1 месяца у пациентов с НЭО ЖКТ. Следует отметить, что сорафениб в этом исследовании при дозировке 400 мг перорально дважды в день демонстрировал умеренную активность при метастатической форме НЭО ПЖ [55].

Сунитиниб, являясь низкомолекулярным ингибитором с мультитаргетной активностью в отношении VEGFR и PDGFR, показал свою эффективность в отношении лечения пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ [56–58].

Общая частота объективных ответов у пациентов с НЭО ПЖ достигла 16,7% (11 из 66 пациентов), при этом у 68% из них наблюдалась стабилизация процесса. Среди пациентов с НЭО ЖКТ общая частота объективных ответов составила 2,4% (1 из 41 пациента), при этом 83% из них имели стабилизацию. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 месяца у пациентов с НЭО ПЖ и 10,2 месяца у пациентов с НЭО ЖКТ [59,60].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (номер клинического исследования NCT00428597) изучалось действие сунитиниба у пациентов с НЭО при прогрессировании на фоне ранее проводимого лечения [61]. В нем приняли участие 171 пациент, в том числе 86 — в группе сунитиниба и 85 — в группе плацебо. Безрецидивная выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сунитиниб, была более чем в 2 раза выше, чем среди пациентов, получавших плацебо (11,4 против 5,5 месяца, $p=0,0001$). Объективный эффект составил 9,3% и 0% соответственно.

Увеличение выживаемости без прогрессирования, наблюдаемое среди пациентов, получавших сунитиниб, обеспечивает поддержку предыдущих доклинических и клинических данных, предполагающих, что НЭО могут быть особенно чувствительны к комбинированному ингибированию VEGFR и PDGFR [62–64].

Другое многоцентровое открытое исследование фазы II (номер клинического исследования NCT01121562) оценило сунитиниб у пациентов с высокодифференцированными НЭО ПЖ. Пациенты получали сунитиниб по 37,5 мг ежедневно. Безрецидивная выживаемость через 6 месяцев составила 91% (95% ДИ, 54–99), а через 12 месяцев — 71% (95% ДИ, 34–90). В рандомизированном исследовании фазы III сунитиниба медиана безрецидивной выживаемости составила 11,4 месяца [65].

Приведенные исследования показали эффективность применения сунитиниба в лекарственной терапии паци-

ентов с высококодифференцированными НЭО, что позволило включить препарат в рекомендации по лечению НЭО ПЖ.

mTOR ИНГИБИТОРЫ

Изучение различных сигнальных путей выявило, что путь mTOR участвует в патогенезе НЭО. Эти данные способствовали дальнейшему изучению эффективности ингибиторов mTOR у пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ [66].

Эверолимус специфически блокирует субъединицу mTORC1, не взаимодействуя с mTORC2. Селективная блокада mTORC1 эверолимусом приводит к увеличению активности mTORC2 и активации АКТ с положительной обратной связью путем фосфорилирования на Ser473 и сигнальной IGF1/IGFR из-за ингибирования отрицательной обратной связи S6K [67, 68].

RADIANT 2 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III, сравнивающее применение эверолимуса по 10 мг в день с плацебо в сочетании каждые 28 дней с 30 мг октреотида и плацебо с октреотидом у пациентов с высококодифференцированными диссеминированными НЭО (G2 и G1), прогрессирующих на химиотерапии, или с выраженным карциноидным синдромом. Результаты лечения продемонстрировали преимущество комбинированной терапии эверолимуса и октреотида. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,4 месяца (95% ДИ, 13,67–21,19) в группе эверолимуса с октреотидом и 11,3 (8,44–14,59) месяца в группе плацебо с октреотидом (HR 0–77, 95% ДИ, 0,59–1,00) [69,70].

Следующее исследование RADIANT-3 — открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости эверолимуса в сравнении с плацебо у пациентов с НЭО ПЖ, прогрессирующих на химиотерапии [71,72]. В исследовании 410 пациентов с высококодифференцированными НЭО ПЖ G1 (более 80% пациентов) и G2 получали лечение эверолимусом (10 мг/день) или плацебо. Эверолимус продемонстрировал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (11 месяцев против 4,6; $p < 0,0001$) и в 3,7 раза выросла доля пациентов с выживаемостью без прогрессирования в течение 18 месяцев (37% против 9 с плацебо) [73]. Анализ показал, что лечение эверолимусом увеличило выживаемость в разных группах пациентов, как с предшествующим лечением, так и в качестве первой линии терапии. Общая выживаемость не отличалась между двумя группами. Однако пациенты, случайным образом назначенные на плацебо, смогли переходить на лечение эверолимусом при прогрессировании заболевания [74].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III RADIANT-4 пациенты в возрасте старше 18 лет с распространенными, прогрессирующими, высококодифференцированными НЭО легкого и ЖКТ были включены из 97 центров в 25 странах мира.

Данные пациенты получали эверолимус по 10 мг ежедневно перорально или идентично плацебо. При последующем исследовании наблюдалось снижение относительного риска прогрессирования или смертности на 52% у пациентов, назначенных на эверолимус, по сравнению с плацебо (HR 0,48; 95% ДИ, 0,35–0,67; $p < 0,00001$). Средняя выживаемость без прогрессирования составила 11 месяцев для эверолимуса по сравнению с 3,9 месяцами для группы плацебо [75,76].

ВЫВОДЫ

Таким образом, с изучением сигнальных путей mTOR TSC2, PTEN и PIK3CA открываются новые возможности лечения пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ, особенно неоперабельных и метастатических форм. Отметим, что вышеупомянутые клинические испытания таргетных препаратов показывают значимые результаты [77]. Исходя из этих данных, таргетные препараты, такие как сунитиниб и эверолимус, были включены в алгоритм лечения пациентов с НЭО ПЖ и ЖКТ во 2 линии после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина.

Таргетная терапия, которая специфически ингибирует рецепторы факторов роста и связанные с ними сигнальные пути, является многообещающим подходом лекарственного лечения НЭО ЖКТ и ПЖ. Особенно эффективными становятся антиангиогенные стратегии, ингибирование мульти-киназы или mTOR, а также комбинированное лечение с использованием биотерапевтических и/или цитостатических средств, поскольку они оставляют меньше механизмов резистентности опухолевых клеток. Комбинации этих препаратов являются особенно перспективными и в будущем такие агенты, как ингибиторы мультикиназы, сунитиниб и сорафениб и ингибиторы mTOR, будут сочетаться с другими ингибиторами рецепторов факторов роста, биотерапевтическими средствами или цитостатиками. Преимущество таких новых комбинированных методов лечения заключается в их более высокой специфичности к опухолевым клеткам и более высокой эффективности в сочетании с приемлемой токсичностью и побочными эффектами.

В настоящее время все больше исследований проводится с целью поиска новых препаратов, их результаты ожидают нас в будущем. Текущие клинические испытания включают непосредственное сравнение новых методов лечения (PRRT против эверолимуса/сунитиниба/капецитабина-темозоломида) и комбинированной терапии (эверолимуса с бевацизумабом/цисплатином/темозоломидом; PRRT с капецитабином-темозоломидом) [78]. Также ведутся клинические исследования с ингибиторами иммунных контрольных точек (пембролизумаб) у пациентов с метастатическими низкокодифференцированными НЭО, которые не прошли химиотерапию на основе платины, и новым ингибитором киназ Суруфатинибом в лечении пациентов с высококодифференцированными НЭО ПЖ, ЖКТ и легких. Результаты этих работ ожидаются в 2020 году.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алина З. Исянгулова, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», Казань, Россия, e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Рустем Ш. Хасанов, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань, Россия

Рафаэль Ф. Еникеев, к. м. н., врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», Казань, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58

For citation: Isyangulova A. Z., Khasanov R. Sh., Enikeev R. F., Targeted therapy for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. Malignant Tumours. 2019;9 (4):49–58 (In Russ)

TARGETED THERAPY FOR GASTROINTESTINAL AND PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

A. Z. Isyangulova^{1,2}, R. Sh. Khasanov^{2,3}, R. F. Enikeev¹

1. Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

2. Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

3. Volga branch «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Kazan, Russia

Abstract

Extensive investigation of neuroendocrine tumors (NETs) has only started in recent years. The increased attention to this issue is due to the more frequent detection of NETs as a result of diagnostic methods improvement.

The limited effectiveness of chemotherapy for well-differentiated advanced metastatic NETs of gastrointestinal tract (GIT) and pancreas demonstrates the need for development of the new and more effective treatment options.

Recent studies on specific biological features of NETs have led to the development of the new targeted therapies which take into account high vascularization and overexpression of specific growth factors and related tyrosine kinase receptors. Thus, studying the mTOR TSC2, PTEN and PIK3CA signaling pathways opens up the new opportunities in the treatment of gastrointestinal or pancreatic NETs, especially in case of inoperable or metastatic tumors. Targeted therapy, which specifically inhibits growth factor receptors and related signaling pathways, is a promising approach to drug therapy for patients with gastrointestinal or pancreatic NETs.

This review summarizes the state of the art and prospects for using targeted therapy, and describes clinical studies in the treatment of gastrointestinal and pancreatic NETs.

Key words: neuroendocrine tumor, targeted therapy, carcinoid, pancreatic cancer, gastrointestinal cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alina Z. Isyangulova, oncologist, Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia, e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Rustem Sh. Khasanov, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the RAS, Prof., Director of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Director Volga branch «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Kazan, Russia

Rafael F. Enikeev, MD, PhD, oncologist, Republican Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus / Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C. et al. // *Cancer Treat.* 2016. V. 47. P. 32–45.
2. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States / Yao J., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares JE. et al. // *Clin. Oncol.* 2008. V. 26. N18. P. 3063–3072.
3. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс, 2015. 456 с. [Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnostics and treatment. M.: Kodeks; 2015. 456 p. (In Russian)].
4. UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours / Ramage J., Davies A., Ardill J. et al. // *Gut.* 2005. V. 54. N4. P. 1–16.
5. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / Halfdanarson T., Rabe K., Rubin J. et al. // *Annals of Oncology.* 2008. V. 19. N10. P. 1727–1733.
6. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. V. 97. P. 934–959.
7. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study // *Gastroenterology.* 2007. V. 132. P. 899–904.
8. Population-based study of islet cell carcinoma / Yao J., Eisner M., Leary C. et al. // *Ann Surg Oncol.* 2007. V. 14. P. 492–500.
9. Moertel C., Kvols L., O'Connell M., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer.* 1991. V. 68. P. 227–232.
10. Moertel C., Hanley J. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome // *Cancer clinical trials.* 1979. V. 2. P. 327–334.
11. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии / под ред. В.М. Моисеенко. // Злокачественные опухоли. Спецвыпуск. 2019. 776 с. [Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Drug treatment of malignant tumors. Supportive care in oncology / ed. V.M. Moiseenko. // *Malignant tumors. Special issue.* 2019. 776 p. (In Russian)].
12. O'Toole D., Kiaymanesh R., Caplin M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update // *Neuroendocrinology.* 2016. V. 103. P. 117–118.
13. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // *Annals Oncology.* 2006. V. 17. N12. P. 1733–1742.
14. Wimmel A., Wiedenmann B., Rosewicz S. Autocrine growth inhibition by transforming growth factor beta-1 (TGFbeta-1) in human neuroendocrine tumour cells // *Gut.* 2003. V. 52. P. 1308–1316.
15. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis / von Marschall Z., Scholz A., Cramer T., Schafer G., Schirner M., Oberg K, et al. // *Natl Cancer Inst.* 2003. V. 95. P. 437–448.
16. Chaudhry A., Papanicolaou V., Oberg K., Heldin C., Funa K. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system // *Cancer Res.* 1992. V. 52. P. 1006–1012.
17. Wulbrand U., Remmert G., Zofel P., Wied M., Arnold R., Fehmann H. mRNA expression patterns of insulin-like growth factor system components in human neuroendocrine tumours // *Eur J Clin Invest.* 2000. V. 30. P. 729–739.
18. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells / von Wichert G., Jehle P., Hoeflich A., Koschnick S., Dralle H, Wolf E. et al. // *Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 4573–4581.
19. Nilsson O., Wangberg B., Theodorsson E., Skottner A., Ahlman H. Presence of IGF-I in human midgut carcinoid tumours--an autocrine regulator of carcinoid tumour growth? // *Int J Cancer.* 1992. V. 51. P. 195–203.
20. Zhang H., Yee D. The therapeutic potential of agents targeting the type I insulin-like growth factor receptor // *Expert Opin Investig Drugs.* 2004. V. 13. P. 1569–1577.
21. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors / Metz, David C. et al. // *Gastroenterology.* 2008. V. 135. N5. P. 1469–1492.
22. Wiedmann M., Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer // *Curr Cancer Drug Targets.* 2005. V. 5. P. 171–193.
23. Smolewski P. Recent developments in targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase pathway // *Anticancer Drugs.* 2006. V. 17. P. 487–494.
24. Dancy J. Therapeutic targets: MTOR and related pathways // *Cancer Biol Ther.* 2006. V. 5. P. 1065–1073.
25. EGFR targeting of solid tumors / Rocha-Lima C., Soares H., Raez L. et al. // *Cancer Control.* 2007. V. 14. P. 295–304.

26. Harari P. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology // *Endocr Relat Cancer*. 2004. V. 11. P. 689–708.
27. Bjornsti M., Houghton P. The TOR pathway: a target for cancer therapy // *Nat Rev Cancer*. 2004. V. 4. P. 335–348.
28. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis / Wilhelm S., Carter C., Tang L., Wilkie D., McNabola A., Rong H. et al. // *Cancer Res*. 2004. V. 64. P. 7099–7109.
29. Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy / Ciardiello F., Troiani T., Bianco R., Oritura M., Morgillo F., Martinelli E. et al. // *Annals of Oncology*. 2006. V. 17. N 7. P. 109–114.
30. Maione P., Gridelli C., Troiani T., Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC // *Oncologist*. 2006. V. 11. P. 274–284.
31. Burgaud JL, Baserga R. Intracellular transactivation of the insulin-like growth factor I receptor by an epidermal growth factor receptor // *Exp Cell Res*. 1996. V. 223. P. 412–419.
32. Activation of BAD by therapeutic inhibition of epidermal growth factor receptor and transactivation by insulin-like growth factor receptor / Gilmore A., Valentijn A., Wang P., Ranger A., Bundred N., O'Hare M. et al. // *J Biol Chem*. 2002. V. 277. P. 27643–27650.
33. Jain R., Duda D., Clark J., Loeffler J. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer // *Nat Clin Pract Oncol*. 2006. V. 3. P. 24–40.
34. Morabito A., De Maio E., Di Maio M., Normanno N., Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions // *Oncologist*. 2006. V. 11. P. 753–764.
35. Hopfner M., Sutter A., Gerst B., Zeitz M., Scherubl H. A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD1839) // *Br J Cancer*. 2003. V. 89. P. 1766–1775.
36. Hopfner M., Baradari V., Huether A., Schofl C., Scherubl H. The insulin-like growth factor receptor 1 is a promising target for novel treatment approaches in neuroendocrine gastrointestinal tumours // *Endocr Relat Cancer*. 2006. V. 13. P. 135–149.
37. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors / Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A, Zhu Z. et al. // *Cancer*. 2007. V. 109. P. 1478–1486.
38. Pavel M., Hassler G., Baum U., Hahn E., Lohmann T., Schuppan D. Circulating levels of angiogenic cytokines can predict tumour progression and prognosis in neuroendocrine carcinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. V. 62. P. 434–443.
39. Carmeliet P., Jain R. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature* 473. 2011. P. 298–307.
40. Anti-vascular endothelial growth factor antibody single therapy for pancreatic neuroendocrine carcinoma exhibits a marked tumor growth-inhibitory effect / Kasuya K., Nagakawa Y., Suzuki M., Tanaka H., Ohta H., Itoi T. et al. // *Exp Ther Med* 2. 2011. P. 1047–1052.
41. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors / Chan J., Stuart K., Earle C., Clark J., Bhargava P., Miksad R. et al. // *J Clin Oncol*. 2012. V. 30. P. 2963–2968.
42. Reinacher-Schick, ASCO-update 2015 — highlights of the 51 meeting of the american society of clinical oncology // Lorenzen S., Arnold D., Fottner C., Leichsenring J., Moehler M., Seufferlein T., et al. // *ASCO 2015, Z Gastroenterol*. 2016. V. 54. N 02. P. 167–172.
43. (2015b) Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance) / Kulke M., Niedzwiecki D., Foster N., Fruth B., Kunz P., Kennecke H. et al. // *J Clin Oncol*. 2015. V. 33. N 15. P. 4005.
44. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance) / Matthew H. Kulke, Donna Niedzwiecki, Nathan R. Foster, Briant Fruth, Pamela L. Kunz, Hagen F. Kennecke et al. // *J Clin Oncol*. 2015. V. 33. N 15. P. 4005.
45. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518 / Yao J., Guthrie K., Moran C. et al. // *J Clin Oncol*. 2017. doi: 10.1200/JCO. 2016. V. 70. P. 4072
46. Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. Клинический случай / Г.С. Емельянова, Н.Ф. Орел, В.А. Горбунова, А.А. Коломейцева, А.А. Кузнецова, А.Е. Кузьминов и др. // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16. № 6. С. 100–104. [Perspectives on use of bevacizumab in patients with neuroendocrine tumors. Case report / G. S. Emelianova, N. F. Orel, V. A. Gorbunova, A. A. Kolomeytseva, A. A. Kuznetsova, A. E. Kuzminov et al. // *Siberian Journal of Oncology*. 2017. V. 16. N 6. P. 100–104 (In Russian)].

47. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study / Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M., Volante M., Nobili E. et al. // BMC Cancer. 2014. V. 14. P. 184.
48. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) — a phase II non-randomised trial / Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J. E., Ruzniewski P., Dominguez-Tinajero S. et al. // Eur J Cancer. 2014. V. 50. N 18. P. 3107–3115.
49. Resistance to antiangiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma / Helfrich I., Scheffrahn I., Bartling S., Weis J., von Felbert V., Middleton M. et al. // J Exp Med 207. 2010. P. 491–503.
50. Sitohy B., Nagy J., Dvorak H. Anti-VEGF / VEGFR therapy for cancer: Reassessing the target // Cancer Res 72. 2012. P. 1909–1914.
51. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms / Erber R., Thurnher A., Katsen A., Groth G., Kerger H., Hammes H. et al. // FASEB J 18. 2004. P. 338–340.
52. Wilhelm S., Chien D. BAY 43–9006: preclinical data // Curr Pharm Des. 2002. V. 8. P. 2255–2257.
53. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf / MEK / ERK signal transduction pathway / Gollob J., Wilhelm S., Carter C., Kelley S. // Semin Oncol. 2006. V. 33. P. 392–406.
54. Sorafenib blocks the RAF / MEK / ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC / PRF / 5 / Liu L., Cao Y., Chen C., Zhang X., McNabola A., Wilkie D. et al. // Cancer Res. 2006. V. 66. P. 11851–11858.
55. Hobday TJ, Rubin J, Holen K. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study // Clin Oncol. 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007. V. 25. N 18. P. 4504.
56. Activity of Sunitinib in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors / Matthew H. Kulke, Heinz-Josef Lenz, Neal J. Meropol et al. // Clin Oncol. 2008. V. 20. P. 3404–3410.
57. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors Raymond E., Dahan L., Raoul J. et al. // N Engl J Med. 2011. V. 364. P. 501–513.
58. Motzer R., Bukowski R.. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma // Clin Oncol. 2006. V. 24. P. 5601–5608.
59. Kulke M., Bergsland E., Ryan D. A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of SU11248 in patients with unresectable neuroendocrine tumors // Proc Am Soc Clin Oncol. 2003. V. 22. P. 958.
60. A phase two study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NET) // Kulke M., Lenz H., Meropol N., Posey J., Ryan D., Picus J. et al. // J Clin Oncol. 2005. V. 23. P. 4008.
61. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) / Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. // ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Book of abstracts. 2010. Abstract 127.
62. Pietras K., Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose «chemo-switch» regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer // Clin Oncol. 2005. V. 23. P. 939–952.
63. Combined anti-VEGFR and anti-PDGFR actions of sunitinib on blood vessels in preclinical tumor models / Yao V., Sennino B., Davis R. et al. // Eur J Cancer. 2006. V. 4. P. 27–28.
64. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors / Kulke M., Lenz H., Meropol N. et al. // Clin Oncol. 2008. V. 26. P. 3403–3410.
65. Phase III study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (NET) / Okusaka T., Ito T., Nishida T. et al. // Clin Oncol. 2012. V. 30. P. 381.
66. Chan J., Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors // Curr Treat Options Oncol. 2014. V. 15. N3. P. 365–379. doi:10.1007 / s11864-014-0294-4.
67. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 8. С. 5–14. [Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities for targeted therapy of neuroendocrine tumours // Klinicheskaya meditsina. 2014. V. 92. N 8. P. 5–14. (In Russian)].
68. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates / O'Reilly K., Rojo F., She Q., Solit D., Mills G., Smith D. et al. // Akt. Cancer Research 66. 2006. P. 1500–1508.
69. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) / Pavel M., Hainsworth J., Baudin E. et al. // 35th ESMO Congress. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA8.
70. Everolimus treatment for neuroendocrine tumors: latest results and clinical potential / Pusceddu S., Verzoni E., Prinzi N. et al. // Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017. V. 9. N 3. P. 183–188. doi:10.1177 / 1758834016683905.

71. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors / Yao J., Shah M., Ito T. et al. // *N Engl J Med.* 2011. V. 364. P. 514–523.
72. Кузьминов А. Е., Полозкова С. А., Орел Н. Ф., Горбунова В. А. Нейроэндокринные опухоли // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2012. N1. С. 44–48. [Kuzminov A. E., Polozkova S. A., Orel N. F., Gorbunova V. A. Neuroendocrine tumors // Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology. 2012. N 1. P. 44–48. (In Russian)].
73. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) / Yao J., Shah M., Ito T. et al. // 35th ESMO Congress. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA9.
74. Jensen R., Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors // *N Engl J Med.* 2011. V. 364. P. 564–565.
75. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study / Yao C., Fazio N., Singh S., Buzzoni R., Carnaghi C., Wolin E. et al. // *The Lancet.* 5–11 March 2016. V. 387. N10022. P. 968–977.
76. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / Pavel M., Singh S., Strosberg J., Bubuteishvili-Pacaud L., Degtyarev E., Neary M. et al. // *The Lancet.* October 2017. V. 18, N10, P. 1411–1422.
77. Chan J., Kulke M. Progressing in the treatment of neuroendocrine tumors // *Curr. Oncol. Rep.* 2009. V. 11. P. 193–199.
78. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives / Herrera-Martínez, Aura D et al. // *Drugs.* 2019. V. 79. N1. P. 21–42.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69

Цитирование: Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. 2019; 9(4):59–69

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КАК УНИКАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ И ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ

А.А. Трякин^{1,2}, М.Ю. Федянин¹, А.С. Цуканов³, Ю.А. Шельгин³, И.А. Покатаев¹, Е.О. Игнатова¹, Г.Г. Хакимова¹, М.А. Фролова¹, С.А. Тюляндин¹

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

2. НИИ онкологии Башкирского Государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

3. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Абстракт:

Дефицит системы репарации неспаренных оснований представляет собой уникальное молекулярное нарушение, встречающееся в большинстве видах опухолей и проводящее к формированию в них микросателлитной нестабильности (MSI). Возникновение гипермутированного фенотипа и связанная с ним высокая иммуногенность обуславливает в целом более благоприятный прогноз данных опухолей, а также высокую чувствительность к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В данной обзорной статье представлены современные представления по диагностике, прогностической и предиктивной значимости MSI при различных опухолях, а также об эффективности их иммунотерапии.

Ключевые слова: Дефицит системы неспаренных оснований; mismatch repair deficiency; микросателлитная нестабильность; microsatellite instability; MSI-high; иммунотерапия; ниволумаб; пембролизумаб; ипилимумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Регистрация в 2017 году пембролизумаба для лечения опухолей с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR) стала одним из самых знаковых событий в онкологии последних лет. Впервые в истории препарат был зарегистрирован вне нозологии, а по типу молекулярного нарушения в опухоли. Высокая эффективность иммунотерапии всколыхнула интерес к данному молекулярному нарушению, о существовании которого большинство онкологов до недавнего времени имело крайне поверхностное представление.

Целью данного обзора является освещение особенностей диагностики, прогноза и лечения опухолей с dMMR.

СИСТЕМА РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ И НАРУШЕНИЯ ЕЕ МЕХАНИЗМА РАБОТЫ. МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ.

Система MMR является одной из составляющих сложного механизма поддержания стабильности генома клетки. Ее функция заключается в устранении ошибок репликации ДНК, возникающих при делении клеток, в ситуациях, когда

во время построения новой нити происходит ошибочная вставка некомплементарного нуклеотида (например, вместо гуанина к цитозину встраивается тимин), в результате чего возникает несоответствие (mismatch). Система MMR включает в себя белки MSH2 и MSH6, формирующие первый гетеродимер, отвечающий за поиск ошибок в ДНК, а также белки MLH1 и PMS2, составляющие второй гетеродимер, который в месте обнаруженной ошибки комплексом MS2/MSH6 присоединяется к нему. В результате этого происходит активация экзонуклеазы, которая вырезает участок с ошибкой. Далее ДНК-полимераза правильно достраивает эту нить ДНК [1].

Молекулярные нарушения в функционировании хотя бы одного из белков MMR, а также в гене EPCAM (делеция 3'-конца которого вызывает эпигенетическое гиперметилирование промотора гена MSH2), приводит к прекращению работы всей системы. Наследственный синдром, известный как синдром Линча, обусловлен мутацией в одном из генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, а также гена EPCAM [2]. Выключение второго функционирующего аллеля происходит в результате второго события (соматическая мутация, потеря гетерозиготности, метилирование промоторного участка) уже непосредственно в самих клетках органа-мишени.

Обзоры и аналитика

Синдром Линча ассоциирован с повышением шанса развития ряда опухолей, составляющих в течении жизни: колоректального рака (до 70%), рака эндометрия (до 71%), рака желудка (до 13%), рака предстательной железы (до 30%), рака поджелудочной железы (до 4%), рака яичников (до 20%), рака молочной железы (до 18%) [3–6]. Синдром Линча является причиной MSI лишь у 15–38% больных, остальные случаи dMMR обусловлены спорадическими нарушениями, появившимися уже в клетках самой опухоли [7]. Чаще в их основе лежит гиперметилирование промотора гена MLH1, что приводит к «выключению» экспрессии белка. Нередким сопутствующим событием в данной ситуации является мутация BRAF, не встречающаяся при синдроме Линча.

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability — MSI) в опухоли является отражением дефицита системы MMR. Микросателлиты — короткие некодирующие последовательности в ДНК, состоящие из повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Они могут быть мононуклеотидными (например, AAAAA), динуклеотидными (например, ACACACAC) и далее вплоть до пента- и секстануклеотидных. Функция микросателлитов до конца не ясна. Микросателлитные повторы у каждого индивидуума консервативны и индивидуальны. Дефицит белков MMR приводит к тому, что в опухоли накапливается большое число ошибок в микросателлитах, что приводит к формированию MSI фенотипа.

Нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК приводят к образованию мутаций со сдвигом рамки считывания, что характеризуется ранним появлением стоп-кодонов и инактивацией разных генов [8]. Полноэкзомное секвенирование показало, что среднее число мутаций в опухолях с MSI составило 1782 на опухоль, тогда как в опухоли без дефицита системы MMR это значение составляло 73 [9,10]. Рост числа мутаций сопровождается увеличением числа опухолевых неоантигенов, распознаваемых иммунной системой. Опухоли с MSI характеризуются высокой инфильтрацией лимфоцитов, представленных преимущественно CD8 и активированными Th1 клетками, принадлежащих к кластеру координаторного иммунного ответа [11–13].

Опухолевые клетки с MSI защищаются от воздействия иммунной системы повышенной экспрессией лигандов иммунных чекпойнтов (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO), при этом данные лиганды экспрессируются не на опухолевых клетках, а на миелоидных клетках по фронту инвазии опухоли [14]. Такой характер экспрессии лигандов к иммунным чекпойнтам, возможно, говорит о существовании других сложных иммунологических путей и о том, что сам PD-L1 следует рассматривать в качестве иммунологического маркера, а не просто компонента комплекса PD-1/PD-L1 [15].

Уникальность микросателлитной нестабильности как особого патогенетического механизма развития опухолей, базирующегося на гипермутабельности и иммуногенности, нашла отражение в молекулярных классификациях на основе базы данных проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA). Опухоли с микросателлитной нестабильностью

выделены в отдельные подтипы при колоректальном раке [16], раке желудка [17], раке эндометрия [18].

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА СИСТЕМЫ MMR

Диагностика дефицита системы MMR классически строится на двух основных тестах — иммуногистохимическом (ИГХ) и ПЦР. В первом случае в клетках опухоли производится оценка экспрессии 4 генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Любой из 4 возможных вариантов отсутствия экспрессии данных генов — MSH6, PMS2, MLH1/PMS2, MSH2/MSH6 — не только свидетельствует о дефиците системы MMR, но и позволяет предположить, в каком гене имеется наследственная мутация, если у больного предполагается синдром Линча.

ПЦР диагностика MSI построена на выявлении специфических последовательностей микросателлитов. В 2004 г. Национальный раковый институт США принял стандартную панель из 5 последовательностей, включающую 2 мононуклеотидных последовательности (BAT-25, BAT-26) и три динуклеотидных последовательности (D2S123, D5S346, D17S250) (19), которые сравниваются в опухоли и здоровой ткани (как правило, лимфоциты крови). При этом панель, которая включает все 5 мононуклеотидных повторов, является более чувствительной в выявлении опухолей с микросателлитной нестабильностью [2,19]. Заключение о высоком уровне MSI (MSI-H) делается при наличии несоответствия в двух и более маркерах, а несоответствие в одном маркере раньше толковалось как MSI-low. Изменения произошли в 2018 году, когда на консенсусе ESMO по диагностике дефицита MMR было принято решение считать несуществующим статус MSI-low [20]. В случае получения такого результата необходимо провести повторное тестирование с помощью другого метода (например, ИГХ или секвенирование).

Чувствительность обеих методик в выявлении дефицита MMR составляет около 93% при близкой к 100% специфичности [21–23]. В отдельных ситуациях ИГХ тест может оказаться ложноотрицательным в случаях некоторых миссенсмутаций или метилирования промотора MLH1 [19]. ПЦР диагностика MSI, в свою очередь, может не идентифицировать часть больных с мутациями MSH6 и MSH2 [23,24]. По этой причине оба метода являются дополняющими друг друга, вторая методика может применяться в случае негативного результата при наличии клинических данных за синдром Линча.

В последние годы появилась возможность диагностики MSI при помощи мультигенных NGS панелей (Illumina MiSeq, MSK-IMPACT, Foundation One, MSIsensor и др.). Массовое параллельное секвенирование позволяет получить информацию не только о наличии молекулярных нарушений в сотнях исследованных генов, но и статусе MSI и мутационной нагрузке в опухоли (tumor mutational burden — TMB). Конкордантность данных платформ и ПЦР диагностики составляет 96–100% [25,26].

Следующим обязательным шагом после диагностики MSI в опухоли является исключение или подтверждение наследственного характера нарушений (синдрома Линча). Для этого исследуется ДНК лимфоцитов крови на предмет наличия мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Мутация в опухоли гена BRAF никогда не встречается при синдроме Линча и свидетельствует о спорадическом характере поражения системы MMR.

ЧАСТОТА MSI ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРЕДИКТИВНАЯ РОЛЬ MSI

Частота MSI существенно различается в зависимости от вида опухоли и стадии. Полноэкзомное секвенирование 18 видов опухолей от 5930 пациентов (у большинства — с ранними стадиями заболевания) показало, что наиболее часто MSI обнаруживается при эндометриоидном раке тела матки (28%), раке желудка (18%), толстой кишки (19%), мочевого пузыря (1–2%) и предстательной железы (1–2%) [27]. Опухоли с MSI характеризуются благоприятным прогнозом при начальных стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации MSI у больных с диссеминацией заболевания. По этой причине шанс обнаружить MSI при IV стадии составляет около 6% при раке эндометрия и 3–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [9]. Для колоректального рака также характерен четкий градиент, при котором частота MSI прогрессивно снижается от максимальной в слепой кишке до минимальной в опухолях прямой кишки.

Прогностическая роль MSI, по-видимому, варьирует в различных нозологиях. Не вызывает сомнения лучший прогноз больных раком желудка и колоректальным раком с MSI при ранних стадиях заболевания.

У пациентов КРР с II–III стадиями заболевания MSI ассоциирована с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и общей выживаемостью ОВ. Монотерапия фторпиримидинами у больных с MSI не улучшает отдаленные результаты при II стадии (что дает возможность отказаться от адъювантной терапии в большинстве случаев), однако пациенты с III стадией все же выигрывают от применения режимов с оксалиплатином [28–30].

При раке желудка наблюдается та же тенденция с точки зрения прогноза, но иное предиктивное значение MSI. Совместный анализ 4 рандомизированных исследований по периоперационной или адъювантной химиотерапии продемонстрировал лучшую общую выживаемость пациентов с MSI по сравнению с MSS фенотипом (HR 0,59), при этом при MSI проведение химиотерапии в одном из исследований ассоциировалось даже с худшим прогнозом [31].

В то же время прогностическое значение MSI при IV стадии заболевания у больных КРР остается противоречивой. В совместном анализе 4 рандомизированных ис-

следований (CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS) больные с MSI характеризовались худшей ОВ (HR 1,33). Однако после исключения пациентов с *mutBRAF* (34% больных в группе MSI), являющегося известным негативным прогностическим фактором, достоверные различия в показателях выживаемости между *wtBRAF/MSI* и *wtBRAF/MSS* группами были потеряны [32]. В другом анализе базы данных ACCENT, включившей 7 рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии, была изучена выживаемость после прогрессирования 2630 пациентов с исходной III стадией заболевания. Пациенты с MSI характеризовались лучшими показателями выживаемости вне зависимости от наличия или отсутствия мутации BRAF [33]. Предиктивное значение MSI в выборе таргетной терапии у пациентов с распространенным КРР была недавно продемонстрирована в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение в первой линии терапии режимов FOLFOX/FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба). Оказалось, что у пациентов с MSI отмечалась достоверно большая ОВ в группе бевацизумаба (медиана 30 мес.) по сравнению с цетуксимабом (медиана 11,9 мес.), в то время как для MSS опухолей оба препарата были равноэффективными [34]. Интересно, что предиктивное значение MSI не зависело от локализации первичной опухоли (право- или левосторонняя).

Прогностическая роль MSI при других опухолях остаётся малоизученной в виду малого числа больных. Так, до сих пор остается не ясным прогностическое значение MSI у больных раком эндометрия. Метаанализ 23 небольших ретроспективных исследований не выявил достоверных различий в ОВ, хотя и отмечалась тенденция к худшим показателям в группе MSI (HR 2,0, $p=0,11$) [35]. Эти результаты не были подтверждены в более поздней проспективной работе. Так, в исследовании III фазы PROTEC-3, в котором пациентки с I–III стадией и высоким риском рецидива получали одну послеоперационную химиолучевую терапию (ПОРТ) или ПОРТ с последующими 4 курсами паклитаксел + карбоплатин. Опухоли с MSI характеризовались промежуточным прогнозом. В целом, исследование показало выигрыш от добавления химиотерапии при III стадии заболевания, однако у пациенток с MSI адъювантная химиотерапия не улучшала отдаленные результаты [36].

Обобщая результаты вышеуказанных исследований, можно говорить о, как минимум, не худшем прогнозе пациентов с MSI возможности отказа от проведения адъювантной химиотерапии у части из них.

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1/PD-L1 и анти-CTLA моноклональных антител) стало революционной вехой в лекарственной терапии многих злокачественных опухолей. Понимание

Обзоры и аналитика

Таблица 1. Результаты исследований эффективности иммунотерапии при опухолях с MSI

Исследование	Вариант опухоли, число больных	Терапия (доза, интервал)	ЧОО	ВБП, (медиана, мес.)	ОВ
Le DT. (38)	различные, n=86	П 10 мг/кг, 3 нед.	53%	нд, 53% (2 года)	64% (2 года)
Le DT. (39)	KPP, 2+ линии, n=63	П 200 мг, 3 нед.	28%	нд, 41% (2 года)	76% (2 года)
CheckMate-142	KPP, 2+ линия, n=74 (40)	Н 3 мг/кг	31%	нд, 50% (1 год)	73% (1 год)
	KPP, 2+ линия, n=119 (41)	Н 3 мг/кг + И 1 мг/кг, 3 нед.	55%	нд, 71% (1 год)	83% (1 год)
	KPP, 1-я линия, n=45 (42)	Н 3 мг/кг-3 нед. + И 1 мг/кг-6 нед.	60%	нд, 79% (1 год)	85% (1 год)
NCT01633970 (43)	KPP, 2+ линии, n=40	А 1200 мг + бевацизумаб 7,5 мг/кг — 3 нед.	40%	нд, (1,5–21,9 мес.)	нд, (2,6–23,7 мес.)

*А — атезолизумаб, Н — ниволумаб, П — пембролизумаб, И — ипилимумаб

роли опухолевых неоантигенов, уровня инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и ее мутационной нагрузки в реализации иммунного ответа привело к исследованию иммунотерапии в опухолях с MSI. В пилотном исследовании, включившем 48 пациентов с различными первичными опухолями, частота объективного ответа монотерапии пембролизумабом составила 60–62% при опухолях с MSI и 0% при MSS KPP [38]. Схожая высокая эффективность пембролизумаба в лечении опухолей с MSI вне зависимости от нозологического варианта была позже подтверждена этой же группой авторов на большем числе ранее предлеченных больных (n=86) с 12 видами опухолей [38]. Частота объективного ответа составила 53%, контроль болезни — 77%, а медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. Длительные ремиссии наблюдались вне зависимости от нозологического варианта опухоли. У 20 пациентов с сохраняющейся резидуальной опухолью была выполнена ее биопсия, показавшая у 12 (60%) из них наличие только элементов воспаления, но не опухолевых клеток. Результаты данных исследований послужили основой для беспрецедентного в истории онкологии регистрации FDA препарата (пембролизумаба) в мае 2017 не по нозологическому принципу, а по типу молекулярного нарушения (любые опухоли с MSI).

Колоректальный рак

В отличие от других опухолей ЖКТ, где анти-PD терапия применяется и при MSS фенотипе (рак желудка, рак пищевода, рак анального канала), при MSS KPP иммунотерапия оказалась неэффективной [37,44].

Самым большим исследованием, изучавшем иммунотерапию при MSI метастатическом KPP, явилось исследование CheckMate-142 (табл. 1, рис. 1). Оно состояло из трех параллельных (нерандомизированных) рукавов: ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели (до прогрессирования) [40], ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 недели (4 введения, далее монотерапия ниволумаба до прогрессирования) [41], ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недели (до прогрессирования) [42].

В первых двух когортах иммунотерапия применялась у ранее предлеченных пациентов — свыше двух линий химиотерапии уже получили 54% и 40% соответственно. Несмотря на это, объективный ответ в группе ниволумаба удалось достичь у 31%, в течение 1 года без признаков прогрессирования оставалась половина пациентов. Добавление к ниволумабу ипилимумаба позволило повысить частоту объективного ответа до 55%, а 1-годовую

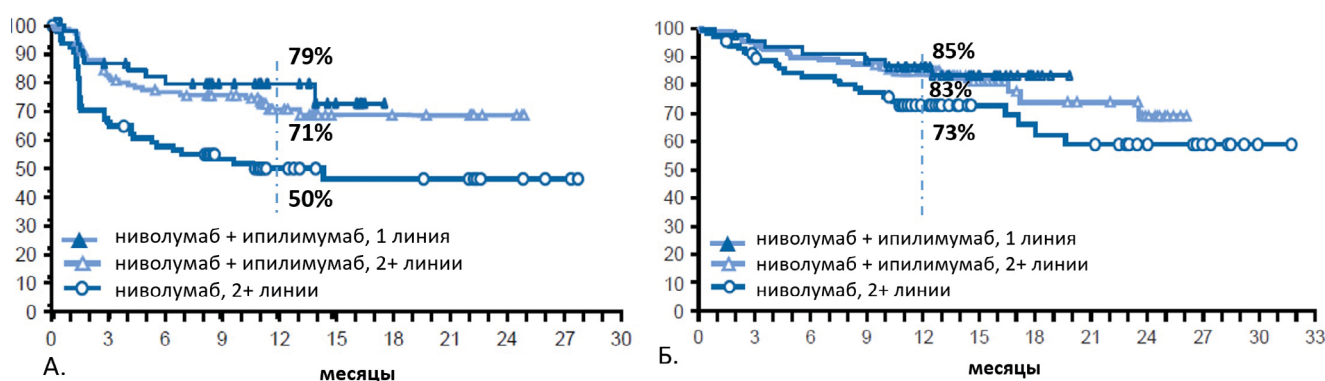


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования (рис. 1А) и общая выживаемость (рис. 1Б) больных KPP в исследовании CheckMate-142.

ВБП до 71%. Ценой этому, однако, явилось повышение частоты нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лечением, с 20% (обычной для монотерапии анти-PD антител) до 32%.

В третьей когорте изучалась комбинация ниволумаба с ипилимумабом в первой линии терапии, причем ипилимумаб применялся каждые 6 недель вместо обычных 3-недельных интервалов [42]. Уменьшение дозы ипилимумаба не привело к снижению эффективности по сравнению со стандартными дозами, однако позволило существенно редуцировать частоту нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лечением, до 16% — уровня, сравнимого с монотерапией анти-PD1 антителами.

Высокая эффективность иммунотерапии послужила основой для проведения пилотного исследования, где пациенты с I–III стадиями резектабельного рака ободочной кишки получили 6 недель терапии комбинацией ниволумаб + ипилимумаб, после чего были радикально прооперированы. У 4 из 7 пациентов с MSI был достигнут полный лечебный патоморфоз, у остальных 3 пациентов доля жизнеспособных опухолевых клеток не превышала 2% [45]. В то же время у всех 8 больных с MSS опухолями отсутствовали признаки лечебного патоморфоза.

На сегодняшний день иммунотерапия является опцией выбора у пациентов метастатическим КРР с MSI, начиная со второй линии терапии, а также может применяться у пациентов, не подлежащих химиотерапии и в первой линии [46]. Возможными опциями являются комбинация ниволумаба и ипилимумаба (предпочтительнее), монотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

В недалеком будущем, возможно, у больных КРР с MSI иммунотерапия займет и более передовые позиции. Так, в настоящее время ожидаются результаты рандомизированного исследования SWOG 1610, сравнивающего больных с MSI, получавших в качестве первой линии режимы FOLFOX + бевацизумаб, FOLFOX + бевацизумаб + атезолизумаб и монотерапию атезолизумабом. Продолжаются и два исследования (ATOMIC и POLEM), изучающие роль анти-PD1 антител в качестве адъювантной терапии.

РАК ЖЕЛУДКА

При раке желудка относительную эффективность продемонстрировали два анти-PD1 препарата — ниволумаб или пембролизумаб. Первый показал достоверное, но крайне скромное (+5 недель) увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ранее не менее двух линий терапии. Эффективность не зависела от экспрессии PD-L1 [47]. Основываясь на результатах неслучайного исследования II фазы, где был достигнут объективный ответ у 15% больных, в качестве 3+ линии у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS $\geq 1\%$ был зарегистрирован другой препарат — пембролизумаб [48]. К сожалению, в последующем исследовании III фазы KEYNOTE-061

во второй линии терапии он не смог превзойти ежедневный паклитаксел [49]. Оказалось неэффективным и добавление пембролизумаба к химиотерапии в первой линии (KEYNOTE-062, [50]).

Наличие MSI в опухоли предсказывало значительно большую эффективность иммунотерапии, чем в общей популяции больных. Так, в исследовании KEYNOTE-061 обнаружение в опухоли MSI демонстрировало высокую эффективность иммунотерапии: ЧОО составила 47%, а медиана продолжительности жизни не достигнута [49]. В другом небольшом исследовании второй фазы, изучавшем эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба при раке желудка, ЧОО в группе MSI достигла 50% по сравнению с 19% в группе опухолей с MSS фенотипом [51].

Другим молекулярным подтипом, вероятно, чувствительным к иммунотерапии, являются раки желудка, ассоциированные с вирусом Эпштейна — Барр (EBV+). В исследовании II фазы, проведенном в Южной Корее и изучавшем пембролизумаб в 3+ линиях у 61 больного раком желудка, практически все объективные ответы имели место лишь у больных с MSI (у 6 из 7) и EBV+ (у всех 6 пациентов), в то время как у остальных больных ЧОО составила лишь 4% [52].

На сегодняшний день анти-PD1 терапия (пембролизумаб) может быть предложена больным раком желудка с MSI уже начиная со второй линии терапии, а пациентам с MSS — начиная с 3-й линии терапии при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В отличие от колоректального рака, данные об эффективности иммунотерапии при раке эндометрия базируются на небольших исследованиях I–II фазы и описании отдельных клинических случаев. Так, в пилотном исследовании с пембролизумабом принимало участие 15 больных эндометриоидным раком тела матки с MSI, было достигнуто 3 полных и 5 частичных ответов, все были продолжительными [37]. В другом исследовании с авелумабом, включившем 33 пациентки, 6-месячный контроль болезни был достигнут у 40% больных с dMMR, тогда как при pMMR эффективность иммунотерапии была невысока (объективный ответ у 1 из 17 пациенток) [53].

Другим особым вариантом рака эндометрия, высокочувствительным к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, являются опухоли с мутацией полимераза- ϵ (POLE). Выключение данного гена встречается в 10% эндометриоидных опухолей и также сопровождается накоплением большого числа мутаций в опухоли, что, по-видимому, и обуславливает эффективность анти-PD1 антител [54].

При отсутствии нарушений системы MMR и POLE мутации эффективность иммунотерапии ограничена. В исследовании I фазы атезолизумаб получали 15 больных

Обзоры и аналитика

раком эндометрием (одна пациентка с MSI, остальные с MSS или неизвестным фенотипом), объективный ответ был достигнут лишь у двух (13%) пациенток (включая одну с MSI) [55].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МУЛЬТИКИНАЗНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ И АНТИ-PD1 МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Добавление мультикиназных ингибиторов (прежде всего, с антиангиогенной активностью) к анти-PD1 анти-телам позволяет модифицировать иммунный ответ, что проявляется синергичным эффектом даже при опухолях с MSS. Так, высокую эффективность показала комбинация ленватиниба с пембролизумабом при раке эндометрия. Среди 94 пациенток без MSI частота объективного ответа составила 38,3%, медиана выживаемости до прогрессирования — 7,4 мес., медиана длительности ответов не была достигнута [56]. На основании этих результатов комбинация ленватиниба и пембролизумаба получила в 2019 году «прорывную» регистрацию FDA.

Синергизм антиангиогенной и иммунотерапии был показан и при MSS раке желудка и КРР. Так, комбинация регорафениба 80 мг в сутки и ниволумаба в исследовании I фазы, включившем по 25 рефрактерных к химиотерапии пациентов раком желудка и КРР с MSS фенотипом, позволило достичь впечатляющей частоты объективного ответа у 44% и 36%, соответственно, при медиане выживаемости без прогрессирования около 6 месяцев [57]. Для подтверждения данных результатов в настоящее время инициировано рандомизированное исследование III фазы.

СВОДНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ С MSI

Эффективность иммунотерапии пембролизумабом у 357 пациентов с MSI при различных нозологиях была доложена на ESMO 2019 в исследовании, включившем совместный анализ двух ранее упомянутых исследований (Keynote 158 и 164) [58]. Треть случаев были представлены КРР, 14% приходилось на рак эндометрия, 7% — рак желудка. Во всей группе частота объективного ответа и 2-летняя выживаемость без прогрессирования составили по 31%, однако отмечалась гетерогенность в зависимости от нозологического варианта. Наихудшие показатели отмечались у больных опухолями головного мозга и раком поджелудочной железы (рис. 2, 3). Малое число больных не позволяет сделать убедительные выводы, но, возможно, предиктивное значение MSI в отношении иммунотерапии может все-таки варьироваться при различных типах опухолей.

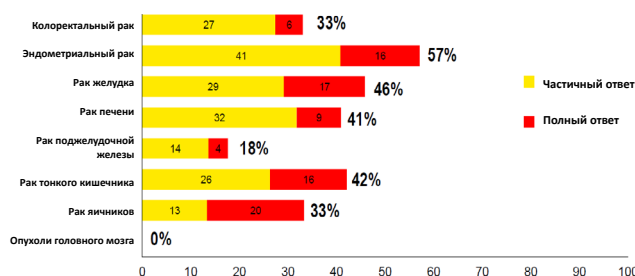


Рисунок 2. Частота объективного ответа при использовании пембролизумаба у пациентов с MSI в зависимости от типа опухоли

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С MSI

Несмотря на высокую эффективность иммунотерапии при опухолях с MSI, около половины больных, не имеют значимой пользы от ее применения, что делает актуальным поиск предиктивных факторов. Поданализ исследования CheckMate 142 не выявил существенных различий в ЧОО между спорадическим нарушением системы MMR (29%) и наследственным (синдром Линча, 33%) [40], тогда как при использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии ЧОО оказалась выше у больных синдромом Линча (71%) по сравнению со спорадическими опухолями (48%) [41]. По данным исследования CheckMate 142, не влияли на эффективность иммунотерапии и такие параметры, как мутационный статус BRAF и KRAS, уровень экспрессии PD-L1.

Гетерогенность опухоли и, как следствие, дискордантность статуса первичной опухоли и метастазов — хорошо известные события. Например, при КРР с увеличением числа линий химиотерапии дискордантность в статусе RAS, BRAF и PIK3CA может достигать 29,2% [59].

Частота несоответствия в статусе MSI изучена плохо. Внутритропухлевая гетерогенность встречается не чаще 5% [60], тогда как несоответствие статуса между первичной опухолью и метастазами изучено недостаточно. В одной из работ у всех 137 пациентов с КРР статус MSI в первичной опухоли и метастазах совпадал [61], в другом исследовании несоответствие составило 35% [62]. Столь высокая частота несоответствия может быть объяснена методологическими особенностями: гетерогенность оценивалась не между MSI и MSS (как принято в настоящее время), а между MSI-high, MSI-low и MSS. Еще большая частота дискордантности была отмечена в другом исследовании, где применялась ИГХ. Так, из 7 больных КРР с dMMR в первичной опухоли у 4 (57%) в отдаленных метастазах был pMMR фенотип, а из 54 пациентов с pMMR в первичной опухоли у 10 (23%) в метастазах определялся dMMR фенотип [63].

Причиной первичной резистентности может быть и банальная ошибка лабораторной диагностики. Ретроспективный анализ исследования во Франции выявил, что первичная резистентность (прогрессия в течение первых 6–8 недель) к иммунотерапии отмечалась у 5 из 38 па-

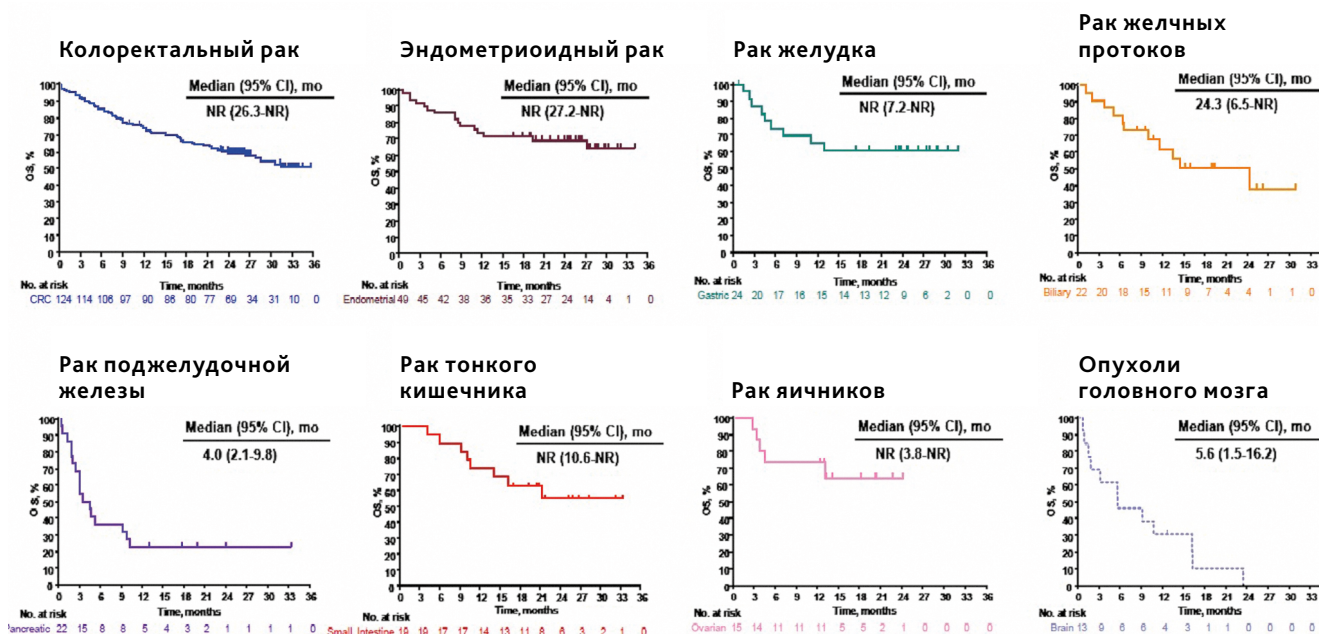


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с MSI при использовании пембролизумаба с различными типами опухоли

циентов с MSI KPP. Повторный анализ в центральной лаборатории выявил отсутствие MSI в 3 из этих 5 случаев [64].

Известным фактором, предсказывающим чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, является мутационная нагрузка в опухоли (tumor mutational burden — TMB). Ранний мета-анализ исследований выявил четкую корреляцию между большей TMB и ЧОО при использовании монотерапии анти-PD1 или анти-PD-L1 антителами [65], частично подтвержденный и в более поздней работе: TMB ассоциировалась с лучшей выживаемостью на иммунотерапии при большинстве опухолей, за исключением рака молочной железы, глиом и рака почки [66]. К сожалению, в данных работах не был отдельно проанализирован статус MSI. Таким образом, опухоли с MSI, имея достоверно большую TMB, могли и обуславливать часть большого успеха иммунотерапии в группе TMB-high. Значение TMB у пациентов с MSI было впервые проанализировано в небольшой ретроспективной работе, включившей 22 пациентов с MSI KPP, получавших пембролизумаб. За границу был взят уровень TMB 37–41 мутаций на мегабазу, разделивший пациентов в группы с TMB-high (13 больных имели более 41 мутаций) и TMB-low (9 больных в диапазоне от 37 до 41 мутаций на мегабазу). TMB четко предсказывал эффективность иммунотерапии: 12-месячная ВБП составила 90% и 0% соответственно, а медиана ВБП не достигла и 2 месяцев, соответственно [67].

Таким образом, на сегодняшний день у нас нет надежных признаков, позволяющих предсказывать эффективность иммунотерапии у пациентов с MSI. Полученные результаты о предиктивном значении TMB требуют подтверждения на больших когортах больных, до того как это войдет в рутинную практику селекции пациентов. «Минусом» определения TMB также является стоимость методики, составляющая сегодня не менее 3000 долларов США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MSI, являющаяся отражением дефицита системы репарации неспаренных оснований, формирует уникальный фенотип опухоли. Высокая чувствительность опухолей с MSI к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа сделала обязательным проведение молекулярного тестирования пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком эндометрия, аденокарциномой желудка, пищевода, тонкой кишки, холангиокарциномами, раком предстательной железы. Иммунотерапия может применяться уже начиная со второй линии терапии, а в отдельных ситуациях (противопоказания к химиотерапии) — и в качестве первой линии. Проходящие в настоящее время исследования должны показать роль иммунотерапии у пациентов с резектабельным KPP, а также ее место в первой линии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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, e-mail: atryaikin@mail.ru

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

Обзоры и аналитика

Алексей С. Цуканов, д. м. н., заведующий кабинетом лабораторной генетики, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Юрий А. Шелыгин, д. м. н., проф., академик РАН, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия.

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

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

Гулноз Г. Хакимова, аспирант отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

Сергей А. Тюляндин, 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: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69

For citation: Tryakin A. A., Fedyanin M. Yu., Tsukanov A. S., Shelygin Yu. A., Pokataev I. A. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. Malignant Tumours. 2019; 9 (4)59–69(In Russ)

MICROSATELLITE INSTABILITY AS A UNIQUE CHARACTERISTIC OF TUMORS AND A PREDICTOR OF RESPONSE TO IMMUNE THERAPY

A. A. Tryakin^{1, 2}, M. Yu. Fedyanin¹, A. S. Tsukanov³, Yu. A. Shelygin³, I. A. Pokataev¹, E. O. Ignatova¹, G. G. Khakimova¹, M. A. Frolova¹, S. A. Tjulandin¹

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

2. Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical Institute, Republic of Bashkortostan, Ufa

3. State Research Center for Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Abstract:

Deficiency of the mismatch repair system is a unique molecular disorder that occurs in most types of tumors and leads to development of microsatellite instability (MSI) in them. The development of a hypermutated phenotype and related high immunogenicity are typically associated with more favorable prognosis as well as a high sensitivity to immunotherapy with inhibitors of immune checkpoint inhibitors. This review presents the current views on the diagnosis, prognostic and predictive significance of MSI in various tumors, as well as their response to immunotherapy.

Key words: mismatch repair deficiency; microsatellite instability; MSI-high, immune therapy, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryaikin@mail.ru

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 S. Tsukanov, MD, PhD, DSc, Head of Laboratory Genetics, State Research Center for Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Yury A. Shelygin, MD, PhD, DSc, Academician of the RAS, Director of the State Research Center for Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

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

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

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

Sergei A. Tjulandin, 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 / REFERENCES

- GM., Li. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18: 85–98.
- Цуканов А. С., Шельгин Ю. А., Семенов Д. А., с соавт. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика*, 2017. Т. 16. № 2. С 11–18.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;30:2304–10.
- Alarcon F, Lasset C, Carayol J, et al. Estimating cancer risk in HNPCC by the BRL method. *Eur J Hum Genet* 2007;15:831–6.
- Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141–9.
- Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30: 4409–15.
- Latham A., Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019, 37 (4): 286–299.
- Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer.. *Gastroenterology* 2010;138 (6):2073–87.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.. *Science* 2017; 357: 409–413.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–2520.
- Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, et al. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability.. *Am J Pathol* 1999; 154: 1805–1813.
- Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints.. *Cancer Discov* 2015; 5: 43–51.
- Lal N, Beggs AD, Willcox BE, et al. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2015 Apr 2;4 (3):e976052.
- Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints.. *Cancer Discov* 2015;5 (1):43–51.
- Fusi A., Festino L., Botti G. et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol* 2015;16 (13):1285–7.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21 (11):1350–6.
- Network., Cancer Genome Atlas Research. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.. *Nature* 513, 202–209 (2014).
- Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma.. *Nature* 497:67–73, 2013.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
- C Luchini, F Bibeau, M J L Ligtenberg, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019, 30 (8): 1232–1243.
- Colle R, Cohen R, Cocherneau D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability.. *Bull Cancer* 2017; 104: 42–51.
- J., Shia. Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma.. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32: 352–361.

23. TA., Mills AM and Longacre. Lynch syndrome screening in the gynecologic tract: current state of the art. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: e35–44.
24. Mills AM, Sloan EA, Thomas M, et al. Clinicopathologic comparison of lynch syndrome-associated and «Lynch-like» endometrial carcinomas identified on universal screening using mismatch repair protein immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 155–165.
25. Gan C, Love C, Beshay V, et al. Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. *Genes* 2015; 6: 46–59.
26. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 2018; 7: 746–756.
27. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016 Nov;22 (11):1342–1350.
28. Zaanen A, Shi Q, Taieb J, et al. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4 (3):379–383.
29. Sargent DJ, Shi Q, Yothers G., et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II / III colon cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database.. DOI: 10.1200 / jco. 2014.32.15_suppl. 3507 *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 15_suppl (May 20 2014) 3507–3507..
30. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33 (35):4176–87.
31. Pietrantonio F, Raimondi A, Choi YY. MSI-GC-01: Individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs).. DOI: 10.1200 / JCO. 2019.37.4_suppl. 66 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 4_suppl (February 1 2019) 66–66..
32. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (20): 5322–5330.
33. Taieb J, Shi Q, Pederson L, et al. Prognosis of microsatellite instability and / or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an accent pooled analysis of 7 studies. *Ann Oncol.* 2019 Jul 3. pii: mdz208. doi: 10.1093 /annonc /mdz208. [Epub ahead of print].
34. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB / SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol.* 2019 May 10;37 (14):1217–1227..
35. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88 (1):154–167.
36. C. L. Creutzberg, A. Leon-Castillo, S. M. de Boer, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on adjuvant therapy. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093 /annonc /mdz394.
37. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.. *N Engl J Med.* 2015;372:2509–2520.
38. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28; 357 (6349): 409–413.
39. Le D, Kavan P, Kim T, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with advanced microsatellite instability — high (MSI-H) colorectal cancer: KEYNOTE-164.. *Ann Oncol.* 2018;29 (suppl 5):abstr 0–021.
40. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient / microsatellite instability — high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18 (9): 1182–1191..
41. Overman MJ, Lonardi S, KYM W, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient / microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer.. *J Clin Oncol.* 2018;36 (8):773–9.
42. H-J J Lenz, E Van Cutsem, M L Limon, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high / mismatch repair deficient (MSI-H / dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol.* 2018, 29 (8), mdy424.019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>.
43. Hochster HS, Bendell JC, Cleary JM et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI) — high metastatic colorectal cancer (mCRC).. Presented at: American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 19–21, 2017; San Francisco, CA. 2017; abstract 673.

44. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20 (6):849 – 861.
45. Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol.* 2018;29 (suppl 8):abstr LBA37.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
47. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Dec 2;390 (10111):2461 – 2471..
48. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10;4 (5):e180013.
49. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jul 14;392 (10142):123 – 133.
50. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37, (suppl; abstr LBA4007).
51. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2836 – 44.
52. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nature Medicine* 2018, 24 (9):1449 – 1458.
53. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent / Persistent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Oct 20;37 (30):2786 – 2794.
54. Santin AD, Bellone S, Buza N, et al. Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase ε (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 1;22 (23):5682 – 5687..
55. Fleming G, Emens L, Eder J, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase Ia study of atezolizumab (atezo) in advanced / recurrent endometrial cancer (rEC).. *J Clin Oncol* 2017, 35 (15): 5585 – 5585..
56. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C., et al. Lenvatinib (LEN) and Pembrolizumab (PEMBRO) in Advanced Endometrial Cancer (EC). *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v403-v434. 10.1093/annonc/mdz250.
57. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2019, 37 (15) _suppl: abstr. 2522, doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl. 2522.
58. Diaz L. A., Le D., Maio M., et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: updated analysis of the phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v475-v532. 10.1093/annonc/mdz253.
59. Федянин М. Ю., Строгонова А. М., Сендерович А. И., с соавт. Изучение конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки.. *Злокачественные опухоли.* 2017; (2):6 – 13.
60. Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, et al. Microsatellite instability and intratumoural heterogeneity in 100 right-sided sporadic colon carcinomas. *Br J Canc* 2002;87:400e4.
61. Fujiiyoshi K, Yamamoto G, Takahashi A, et al. High concordance rate of KRAS / BRAF mutations and MSI-H between primary colorectal cancer and corresponding metastases.. *Oncol Rep.* 2017 Feb;37 (2):785 – 792.
62. Sagaert X, Tejpar S, Desmedt L, et al. Intratumoral heterogeneity in colorectal cancer: Can histology be used as a guidance for molecular testing? *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 4_suppl (February 1 2017) 611 – 611..
63. Jung J, Kang 1, Lee YJ, Kim E, et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry.. *J Pathol Transl Med.* 2017 Mar;51 (2):129 – 136.
64. Cohen R, Hain E, Buhard O, et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5 (4):551 – 555.
65. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377 (25):2500 – 2501.
66. Samstein R, Lee CH, Shoushtari A, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics.* 2019;51:202 – 206.
67. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 30. pii: mdz134. doi: 10.1093/annonc/mdz134.

Мнение эксперта

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-70-74

Цитирование: Жуков Н.В. Периоперационное использование анти-EGFR антител при операбельных и потенциально операбельных метастазах колоректального рака в печень. Оправдывает ли повышение резектабельности возможные риски? Злокачественные опухоли. 2019;9(4):70–74

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ-EGFR АНТИТЕЛ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПЕРАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ. ОПРАВДЫВАЕТ ЛИ ПОВЫШЕНИЕ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ?

Н.В. Жуков^{1,2}

1. ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия
2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Радикальное удаление всех видимых проявлений заболевания позволяет значительно улучшить прогноз больных метастатическим колоректальным раком, однако тотальная метастазэктомия изначально возможна лишь у небольшой доли больных, при этом у многих из них в дальнейшем развивается рецидив. С целью увеличения числа больных, подлежащих радикальному вмешательству, и снижения риска последующего рецидива в рутинной практике широко используется предоперационная химиотерапия (с или без последующего адъювантного лечения). В надежде на улучшение непосредственной эффективности (увеличение частоты R0 резекции) и отдаленных результатов лечения предоперационную химиотерапию зачастую дополняют биологическими агентами (анти-EGFR и анти-VEGF моноклональными антителами), в ряде случаев продолжая их использование и после операции (периоперационная терапия). Однако, несмотря на имеющиеся доказательства увеличения резектабельности, полноценная информация о влиянии такого подхода на отдаленные результаты лечения до настоящего времени отсутствовала. Анализ последних исследований в данной области ставит под сомнение безопасность периоперационного использования анти-EGFR антител у больных с потенциально излечимым метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, цетуксимаб, панитумумаб, резекция, предоперационная терапия

В настоящий момент доказано, что проведение радикального хирургического лечения при метастазах колоректального рака в печень позволяет значительно улучшить прогноз пациентов, а у ряда больных может даже приводить к излечению [1]. Однако, по данным различных источников в зависимости от критериев отбора больных на хирургическое лечение, у 30–70% пациентов после потенциально радикальной резекции метастазов в дальнейшем отмечается прогрессирование заболевания. Более того, метастатический процесс является нерезектабельным или сомнительно резектабельным у большинства больных на момент первичного выявления [2]. По данным литературы проведение системной химиотерапии перед планируемым хирургическим вмешательством (+/— послеоперационное адъювантное лечение) способно улучшить результаты лечения за счет более раннего контроля микрометастазов, а также увеличения шанса на достижение резекции R0 при первично операбельном процессе [3] или перевести исходно нерезектабельный процесс в операбельное состояние [4–7].

В связи с этим в рутинной клинической практике многие пациенты с первично резектабельными метастазами [4] и все больные с исходно нерезектабельными, но способными стать удалимыми в случае уменьшения числа и/или количества очагами подвергаются предоперационной системной терапии.

В случае исходно операбельных метастазов проведение пред- или периоперационной химиотерапии обосновывается различными теоретическими предпосылками о снижении риска рецидива, повышения шанса на резекцию R0 и т. д., а также результатами исследования EPOC, показавшего увеличение выживаемости без прогрессирования на 7% [3]. Подобный подход не является однозначно рекомендованным, однако поддерживается некоторыми международными рекомендациями, как один из возможных вариантов лечебной тактики. В случае исходно нерезектабельных метастазов применение «индукционной» системной терапии является очевидно обоснованным, так как если на фоне проводимой терапии удастся добиться перевода очагов в операбельное состояние, это кардинально меняет

прогноз больного: проведение радикальной операции дает шанс на излечение, который отсутствовал бы на фоне только паллиативного лекарственного лечения.

Очевидно, что подобные цели (увеличение шанса на излечение или его появление у ранее неизлечимых больных) потенциально оправдывают использование в качестве пред- и/или периоперационной терапии наиболее агрессивных режимов, показавших наибольшую эффективность у больных с метастатическим заболеванием. Так, например, использование режима FOLFOXIRI в рамках рандомизированных исследований III фазы показало лучшие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с использованием режима FOLFIRI [6,7]. Однако интенсивные режимы химиотерапии переносятся далеко не всеми больными, а у части пациентов могут быть ассоциированы с тяжелыми послеоперационными осложнениями после резекции печени.

В связи с этим ряд исследователей оценили эффективность добавления к пред- или периоперационной химиотерапии биологических препаратов (анти-VEGF или анти-EGFR антитела), показавших свою эффективность в лечении больных с нерезектабельным распространенным колоректальным раком. Применение антител до удаления исходно операбельных метастазов как «усиление» химиотерапии теоретически обосновывается их возможной добавочной эффективностью в отношении микрометастазов, при исходно неоперабельных очагах — ожиданием большей непосредственной эффективности терапии, дающей шанс на увеличение доли больных, достигших операбельного состояния.

Как минимум, для анти-EGFR препаратов накоплен достаточный объем исследований, свидетельствующих о том, что их добавление к индукционной химиотерапии позволяет значимо увеличить долю больных, достигших резектабельного состояния [5-11]. Мета-анализ 4 рандомизированных исследований подтвердил, что использование анти-EGFR-антител (цетуксимаба или панитумумаба) у больных с исходно нерезектабельным метастатическим колоректальным раком с диким типом генов семейства RAS позволяет увеличить долю больных, достигших резектабельного состояния, и выживаемость без прогрессирования [6]. Данные в отношении использования анти-VEGF препаратов с целью повышения резектабельности не столь однозначны, в связи с тем, что эти препараты увеличивают частоту объективных ответов опухоли, критичную для достижения резектабельного состояния лишь при использовании с иринотекан-содержащими [7,8], но не оксалиплатин-содержащими режимами [9]. Однако подобное (для повышения шанса на выполнение потенциально куративной операции) использование дорогостоящих биологических препаратов вошло в большинство клинических рекомендаций и даже регуляторами лекарственного рынка рассматривается как приоритетное по соотношению выигрыш/эффективность. Достаточно сказать, что долгое время единственным одобренным

английским регулятором NICE вариантом использования цетуксимаба при лечении колоректального рака было его применение у больных с потенциально резектабельными метастазами в печень с целью увеличения шанса на конверсию в резектабельное состояние (использование анти-EGFR и анти-VEGF при проведении паллиативной терапии национальной системой здравоохранения Великобритании не оплачивалось). При этом рядом рекомендаций рассматривалось и периоперационное использование биологических агентов, т. е. продолжение терапии с их включением и после радикального удаления метастазов в «адьювантном» режиме. Подобный подход до настоящего времени достаточно широко распространен в клинической практике.

Однако необходимо отметить, что несмотря на теоретические предпосылки, позволяющие рассматривать предоперационное использование анти-EGFR препаратов как наиболее эффективный вариант применения препаратов из этой группы, ни в одном из исследований не было показано, что достигнутое за счет этого увеличение шанса на радикальную резекцию транслируется в увеличение общей выживаемости. Как в индивидуальных исследованиях, так и в выше цитируемом мета-анализе [11], несмотря на статистически значимое увеличение резектабельности и выживаемости без прогрессирования, общая выживаемость от добавления анти-EGFR препаратов к индукционной химиотерапии не увеличивалась, как это происходило при добавлении анти-EGFR препаратов к паллиативной химиотерапии [10,11].

Однако, как нам кажется, настало время задуматься о роли анти-EGFR препаратов и, возможно, кардинально поменять рутинную практику их использования у больных с потенциально излечимым метастатическим колоректальным раком. Подобные предпосылки обусловлены результатами недавно опубликованного в журнале *Lancet* исследования New EPOC [12], предварительные результаты которого были представлены ранее, в 2014 году, и на тот момент также были «негативными» [13], однако это касалось лишь выживаемости без прогрессирования, в связи с чем изменений рутинной практики не произошло.

Исследование New EPOC является рандомизированным, многоцентровым исследованием III фазы. В нём 272 пациента с исходно операбельными или «субоптимально» резектабельными (критерием оценки стала степень вовлечения интраабдоминальных сосудов) метастазами K-RAS не мутированного колоректального рака в печень, были рандомизированы на проведение периоперационной химиотерапии (12 недель до и 12 недель после операции) с или без использования цетуксимаба. У пациентов, ранее не получавших оксалиплатин при адьювантной терапии, использовались режимы FOLFOX или XELOX, а больные, ранее предлеченные оксалиплатином, получали режим FOLFIRI.

Итак, первые результаты были опубликованы в 2014 году и оказались крайне неожиданными: несмотря на то, что до-

Мнение эксперта

бавление цетуксимаба к предоперационной химиотерапии привело к некоторому увеличению (хотя и статистически незначимому) частоты достижения объективных ответов (70% против 62% в контрольной группе), выживаемость без прогрессирования у больных, получавших цетуксимаб, оказалась статистически значимо хуже (отношение рисков (ОР) 1,48, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–2,12, $p=0.03$). При медиане наблюдения за больными в 21 месяц медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших комбинацию химиотерапии и цетуксимаба, составила 14,1 месяцев против 20,5 месяцев в группе, получавшей только химиотерапию. В рамках дискуссии были проанализированы другие (кроме использования цетуксимаба) возможные причины неудачи — возможность лекарственного взаимодействия цетуксимаба и оксалиплатин-содержащих режимов [14], дисбаланса по другим маркерам резистентности к цетуксимабу (другие мутации RAS, BRAF, MET [15,16]), особенности хирургической тактики и т. д. Однако все они были последовательно отвергнуты, и в заключении авторы признали, что цетуксимаб в комбинации с химиотерапией не должен применяться у больных с исходно операбельными метастазами в печень. Наиболее вероятным объяснением наблюдаемого феномена (негативные результаты при периоперационном применении при позитивных результатах в лечении метастатического заболевания) исследователи посчитали вероятное различное биологическое влияние цетуксимаба на микрометастазы (основную мишень при периоперационном применении) и макрометастазы (основную цель паллиативного лечения). Подтверждением этого факта могут быть негативные результаты адъювантных исследований по применению анти-EGFR препаратов [17,18], несмотря на выше цитируемые позитивные исследования при использовании препарата с паллиативной целью. В силу того, что на этом этапе различий в общей выживаемости не было, исследование во многом осталось незамеченным и не повлекло вопросов о безопасности использования анти-EGFR препаратов у другой группы пациентов, получающих потенциально радикальную терапию (пациенты с исходно нерезектабельными метастазами, которым анти-EGFR препараты назначались с целью увеличения шанса на «конверсию»). Однако опубликованные в конце января 2020 года финальные результаты исследования эти вопросы поставили.

На момент публикации медиана наблюдения за больными составила 66,7 месяца, а с момента включения в исследование последнего пациента прошло более 5 лет. С одной стороны, различия в выживаемости без прогрессирования хотя и сохранялись в числовом виде (медиана 22,2 месяца в контрольной группе против 15,5 месяцев в группе, получавшей цетуксимаб), но потеряли статистическую значимость (ОР 1,17, 95% ДИ 0,87–1,56; $p=0,304$). Но, к сожалению, финальный анализ выявил значимое — более чем на 2 года — снижение медианы общей выживаемости у больных, получавших цетуксимаб периоперационно. В группе с цетуксимабом медиана общей выживаемости

составила 55,4 месяца, против 81 месяца в контрольной группе, получавшей только химиотерапию (ОР 1,45, 1,02–2,05; $p=0,036$). Как и в предварительном анализе 2014 года, авторами был проведен поиск других, кроме самого варианта лечения, возможных причин, которые могли бы повлиять на результаты исследования: дисбаланс по прогностическим факторам (клинико-морфологическим, молекулярным с включением других вариантов мутации RAS, BRAF, микро-PHK miR-31–3p), различия в хирургической тактике, дозовой интенсивности химиотерапии и т. д. Однако проведенный анализ вновь не выявил других причин, объясняющих ухудшение выживаемости больных, получавших терапию с включением цетуксимаба. Это позволяет сделать вывод, что именно применение анти-EGFR препарата (цетуксимаба) в периоперационной терапии оказалось причиной ухудшения результатов лечения больных. Точный механизм, в результате которого препарат, показавший эффективность при паллиативном лечении, ухудшает результаты у больных с более благоприятным прогнозом, остался до конца не понятен. Но подтверждением ранее высказанного предположения о том, что цетуксимаб мог менять «поведение» болезни за счет биологической модификации микрометастазов и/или микроокружения, является то, что по данным дополнительного анализа клинических данных пациентов в случае последующего прогрессирования больные, ранее получавшие цетуксимаб периоперационно, имели более обширную диссеминацию и погибали раньше, чем пациенты, получавшие только химиотерапию. К таким же выводам пришли и авторы редакционной статьи в Lancet, предваряющей публикацию результатов исследования [19].

Таким образом, анти-EGFR препараты впредь не должны использоваться вне рамок клинических испытаний в лечении больных с исходно резектабельными метастазами колоректального рака в печень. Столь значительное ухудшение общей выживаемости больных с исходно операбельными метастазами ставит вопрос о безопасности и целесообразности пред- и тем более послеоперационного использования анти-EGFR препаратов у больных с потенциально резектабельными метастазами. В нашем распоряжении на настоящий момент есть однозначно негативное исследование New EPOC, свидетельствующее об ухудшении общей выживаемости в «близкой» подгруппе пациентов, и данные мета-анализа [12] и индивидуальных исследований [9–11], демонстрирующие, что увеличение резектабельности за счет добавления анти-EGFR препаратов как минимум не приводит к увеличению общей выживаемости. В любом случае, даже если анти-EGFR препараты пока будут продолжать использоваться в виде индукционной терапии с целью достижения резектабельного состояния, срок их введения должен быть жестко ограничен достижением операбельного состояния, а продолжение подобной терапии после радикальной резекции в свете опубликованных данных представляется крайне нежелательным.

ВЫВОДЫ

Добавление анти-EGFR моноклональных антител к индукционной химиотерапии с целью увеличения шанса на конверсию в резектабельное состояние исходно нерезектабельных метастазов RAS-дикого колоректального рака в настоящее время остается общепринятым подходом. Однако в свете негативных данных, полученных в иссле-

довании New EROC, выигрыш от их использования у конкретного пациента должен быть соотнесен с потенциальным риском ухудшения выживаемости, а длительность предоперационного применения должна быть ограничена лишь необходимым для достижения операбельного состояния числом курсов. Данные препараты не должны использоваться у больных с исходно резектабельными метастазами в печени.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Николай В. Жуков, д. м. н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-70-74

For citation: Zhukov N. V. Perioperative use of anti-EGFR antibodies in resectable and potentially resectable liver metastases. Malignant Tumours. 2019; 9(4):70–74 (In Russ)

PERIOPERATIVE USE OF ANTI-EGFR ANTIBODIES IN RESECTABLE AND POTENTIALLY RESECTABLE LIVER METASTASES

N. V. Zhukov^{1, 2}

1. Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia
2. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The radical resection of all visible disease manifestations can significantly improve the prognosis of patients with metastatic colorectal cancer, however, complete metastasectomy is initially possible only in a small proportion of patients, with many of them subsequently developing relapse. Aiming to increase the number of patients subject to radical intervention and to reduce the recurrence risk, preoperative chemotherapy (with or without subsequent adjuvant treatment) is widely used in routine practice. In the hope of increasing immediate effectiveness (increasing the proportion of patients subject to R0 resection) and the long-term results of treatment, preoperative chemotherapy is often accompanied with biological agents (anti-EGFR and anti-VEGF monoclonal antibodies) continued after surgery in some cases. However, despite the evidence of increased resectability, the impact of this approach on long-term treatment outcomes has not yet been determined. The analysis of recent studies in this area doubts the safety of perioperative use of anti-EGFR antibodies in patients with potentially curable metastatic colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, cetuximab, panitumumab, resection, preoperative therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Nikolay V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Associate Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012; 4: 283–301.
2. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13 (10):1261–1268. doi:10.1245/s10434-006-9023-y

Мнение эксперта

3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371: 1007–16
4. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012; 255: 534–39.
5. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11 (1):38–47. doi:10.1016 / S1470–2045 (09) 70330–4
6. Petrelli, F., & Barni, S. (2012). Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 27 (8), 997–1004.
7. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC–C Study. *J Clin Oncol*. 2007;25 (30):4779–4786. doi:10.1200 / JCO. 2007.11.3357
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350 (23):2335–2342. doi:10.1056 / NEJMoa032691
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350 (23):2335–2342. doi:10.1056 / NEJMoa032691
10. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96 (1):156–166. doi:10.1016 / j. critrevonc. 2015.05.016
11. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26 (1):13–21. doi:10.1093 /annonc / mdu378
12. Bridgewater JA Pugh SA Maishman T et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; (published online Jan 31) [https://doi.org/10.1016 / S1470–2045 \(19\) 30798–3](https://doi.org/10.1016 / S1470–2045 (19) 30798–3)
13. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601–11
14. Dahan L, Sadok A, Formento JL, Seitz JF, Kovacic H. Modulation of cellular redox state underlies antagonism between oxaliplatin and cetuximab in human colorectal cancer cell lines. *Br J Pharmacol*. 2009;158 (2):610–620. doi:10.1111 / j. 1476–5381.2009.00341. x
15. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14 (8):749–759. doi:10.1016 / S1470–2045 (13) 70163–3
16. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316 (5827):1039–1043. doi:10.1126 / science. 1141478
17. Taïeb J, Tabernero J, Mini E, et al. Subgroup analyses results of the PETACC8 phase III trial comparing adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab in resected stage III colon cancer. *Ann Oncol* 2013; 31 (suppl): 3525 (abstr).
18. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307 (13):1383–1393. doi:10.1001 / jama. 2012.385
19. Gholami, S., & Grothey, A. (2020). EGFR antibodies in resectable metastatic colorectal liver metastasis: more harm than benefit?. *The Lancet Oncology*. Published: January 31, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016 / S1470–2045 \(20\) 30003–6](https://doi.org/10.1016 / S1470–2045 (20) 30003–6)