

Том 10 № 1 • 2020

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

- 5 Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 21 Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы
29 Влияние неоадъювантной терапии на экспрессию молекулярных маркеров в ткани желудка

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 35 Случай первичной меланомы желудка
41 Применение ниволумаба при раке толстой кишки с синдромом Линча. Клиническое наблюдение
49 Применение торакоскопического трансдиафрагмального доступа для резекции VIII сегмента печени на одном из этапов комбинированного лечения у больной с метастазом колоректального рака в печени. Клиническое наблюдение



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Международный ежеквартальный
научно-практический журнал
по онкологии

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной
комиссией (2015 г.). Основан
в августе 2010 г.

Официальный печатный
орган Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная
организация «Российское
общество клинической
онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М. Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского,
Москва, Россия

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

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

тел. +7 499 686 0237

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, 2020

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно

Злокачественные опухоли

Том 10 №1 • 2020

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. Владимиров, 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. Денегина, 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. Трякин, 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., ГБУЗ Московский клинический научный центр 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. Кекеева, к. м. н., ФГБУ «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 АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
М. П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И. А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, 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» Минздрава России, 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 02 37

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

The journal is registered by the
Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications

CERTIFICATE PI
NUMBER FS77-77419
from 10.12.2019

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology

Editors are not responsible for
the accuracy of the information,
contained in promotional materials

The journal is published four
times a year

Format 60x84/8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2020

Please refer to the journal when
quoting



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

Malignant Tumours

Vol. 10 #1 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

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, RhD, DSc, Republican Clinical
Oncologic Dispensary, Ufa, Russia
T.Yu. Semiglazova, MD, RhD, 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

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, National
Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
Moscow, Russia
M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia
I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological
Hospital #1, 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, National Medical Research
Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы

- 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков, Н.Х. Абдулова, Н.В. Левченко, В.А. Чубенко, А.С. Жабина, В.В. Чернобривцева, Т.Н. Шугинова, К.В. Шелехова, В.А. Хенштейн, М.Л. Степанова, М.М. Крамчанинов, С.А. Белухин, А.М. Хабичева, Е.В. Артемьева, М.В. Носова, В.М. Тулейко, В.М. Моисеенко

Оригинальные статьи. Собственные исследования

- 21 КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.В. Петровский, Л. Чжан, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Р.К. Валиев, М.И. Нечушкин, А.А. Румянцев, В.А. Амосова
- 29 ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ТКАНИ ЖЕЛУДКА
Л.В. Спирина, А.В. Августинович, С.Г. Афанасьев, М.Ю. Волков

Клинические случаи

- 35 СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ ЖЕЛУДКА
Е.А. Тонеев, А.Л. Чарышкин, Н.В. Деньгина, А.В. Жинов, А.А. Мартынов, С.В. Городнов, М.М. Лазаревский
- 41 ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Г.Г. Хакимова, А.А. Трякин, Г.А. Хакимов
- 49 ПРИМЕНЕНИЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСДИАФРАГМАЛЬНОГО ДОСТУПА ДЛЯ РЕЗЕКЦИИ VIII СЕГМЕНТА ПЕЧЕНИ НА ОДНОМ ИЗ ЭТАПОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНОЙ С МЕТАСТАЗОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Д.В. Подлужный, М.М. Давыдов, Е.В. Глухов, А.К. Аллахвердиев, З.А. Дудаев, Т.С. Мирзаев

CONTENTS

Diagnosis and treatment of tumors. Problem state

- 5** REAL WORLD EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER
F.V. Moiseenko, N.M. Volkov, N.H. Abduloeva, N.V. Levchenko, V.A. Chubenko, A.S. Zhabina, V.V. Chernobrivceva, T.N. Shuginova, K.V. Shelekhova, V.A. Kheinshtein, M.L. Stepanova, M.M. Kramchaninov, S.A. Belukhin, A.M. Khabitcheva, E.V. Artemieva, M.V. Nosova, V.M. Tuleyko, V.M. Moiseyenko

Original Articles. Own Research

- 21** QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTICENTRIC BREAST CANCER
A.V. Petrovsky, L. Chgan, V.A. Sobolevsky, O.V. Krokhina, R.K. Valiev, M.I. Nechushkin, V.A. Amosova
- 29** INFLUENCE OF NEOADJUVANT THERAPY ON THE EXPRESSION OF MOLECULAR MARKERS IN GASTRIC CANCER
L.V. Spirina, A.V. Avgustinovich, S.G. Afanasiev, M.Yu. Volkov

Clinical observation

- 35** A CASE OF PRIMARY GASTRIC MELANOMA
E. A. Toneev, A. L. Charyshkin, N. V. Dengina, A. V. Zhinov, A. A. Martynov, S. V. Gordonov, M. M. Lazarevskiy
- 41** THE USE OF NIVOLUMAB IN COLORECTAL CANCER WITH LYNCH SYNDROME. CASE REPORT
G.G. Khakimova, A.A. Tryakin, G.A. Khakimov
- 49** THORACOSCOPIC TRANSDIAPHRAGMATIC APPROACH TO SEGMENT VIII RESECTION AS PART OF COMBINATION TREATMENT IN A PATIENT WITH A COLORECTAL LIVER METASTASIS. CASE REPORT
D.V. Podluzhny, M.M. Davydov, E.V. Glukhov, A.K. Allakhverdiev, Z.A. Dudaev, T.S. Mirzaev

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20

Цитирование: Моисеенко Ф. В., Волков Н. М., Абдулова Н. Х., Левченко Н. В., Чубенко В. А., Жабина А. С. и др. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (1) 5–20

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ф. В. Моисеенко^{1, 2, 4}, Н. М. Волков¹, Н. Х. Абдулова¹, Н. В. Левченко¹, В. А. Чубенко¹, А. С. Жабина^{1, 2}, В. В. Чернобривцева¹, Т. Н. Шугинова¹, К. В. Шелехова¹, В. А. Хенштейн¹, М. Л. Степанова¹, М. М. Крамчанинов¹, С. А. Белухин¹, А. М. Хабичева¹, Е. В. Артемьева¹, М. В. Носова³, В. М. Тулейко³, В. М. Моисеенко¹

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

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

3. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Совершенствование лекарственной терапии злокачественных опухолей позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациентов, но неминуемо ведет на ранних этапах внедрения к повышению затрат на лекарственное обеспечение. Ни одна из стран мира на настоящий момент не может позволить себе полное обеспечение новейшими лекарственными препаратами всех больных. Двукратное увеличение расходов на лекарственное лечение на территории РФ в течение 2019 года позволило обеспечить современными препаратами 70 % нуждавшихся пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Цель. Оценить клиническую эффективность различных методов лекарственной терапии рака легкого в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включались пациенты с гистологически верифицированным неоперабельным НМРЛ, получавшие первую или вторую линию терапии в 2018–2019 гг. В исследование были включены 287 пациентов с НМРЛ: 230 больных для оценки эффективности первой линии, 100 — второй. Были оценены: время без прогрессирования, общая выживаемость, частота объективных ответов.

Результаты. Применение ингибиторов контрольных точек в любом из зарегистрированных вариантов (первая линия при PD-L1 > 1%, химиоиммунотерапия независимо от статуса PD-L1, вторая линия независимо от статуса PD-L1) позволяет снизить одногодичную летальность с 61% до 33%, однако приводит к достоверному увеличению затрат на лекарственное обеспечение ($p < 0,000$). Кроме того, использование ингибиторов контрольных точек в монорежиме у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 или в комбинации с цитостатическими препаратами позволяло увеличить частоту объективных ответов (10% и 21% для монотерапии и платиновых дуплетов против 33,2% для химиоиммунотерапии), медиану времени без прогрессирования (4,1 и 6,2 месяца для монотерапии и платиновых дуплетов против 6,5 месяцев для химиоиммунотерапии, тогда как медиана для монотерапии ингибиторами контрольных точек не достигнута).

Выводы. Более чем 2-кратное повышение финансирования лекарственного лечения позволило обеспечить современными препаратами всех нуждавшихся пациентов НМРЛ. Подобные меры позволили достоверно увеличить продолжительность жизни больных НМРЛ. Тем не менее, рациональное использование подобных ресурсов требует выработки жестких критериев для того или иного дорогостоящего метода лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, финансирование, лекарственная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является одной из самых частых и смертоносных солидных опухолей [1,4]. Принципиально в структуре опухолей легкого выделяется мелкоклеточный рак (МРЛ), характеризующийся высокой первичной чувстви-

тельностью к лекарственной и лучевой терапии, а также крайне высокой частотой рецидивов заболевания несмотря на первичный ответ, а также немелкоклеточный рак (НМРЛ), составляющий 70–80% всех первичных опухолей легкого. НМРЛ, в свою очередь, является крайне гетерогенным заболеванием.

Диагностика и лечение опухолей. Состояние проблемы

Применяемые в настоящий момент алгоритмы лекарственной терапии базируются на клинических рекомендациях, разработанных профессиональным сообществом и относительно недавно одобренных Минздравом РФ. С целью обеспечения больных РФ наиболее современными возможностями терапии, рекомендации регулярно обновляются с учетом новых данных, полученных в крупных международных клинических исследованиях. Нам представляется крайне важным, что актуальные рекомендации включают весь спектр лекарственных комбинаций от старых вариантов, до наиболее современных препаратов, преимущество которых было показано относительно недавно. Новейшие варианты лечения, обладая неоспоримым и доказанным преимуществом

относительно более старых, практически всегда имеют значимый недостаток — значительно более высокую стоимость. К сожалению, выбор в пользу более эффективных вариантов лечения зачастую не регламентирован клиническими факторами, а основан на доступности конкретного варианта лечения в рамках ОМС отдельного региона. При этом, до настоящего момента, определение затрат на обеспечение лечения основан не на расчетах необходимого объема лекарственных препаратов для отдельно взятого региона и регламентации наиболее эффективных из финансово доступных лекарственных схем для конкретных категорий пациентов, а исходя из эпидемиологической ситуации и финансовых возможностей региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью исследования было оценить клиническую эффективность различных методов лекарственной терапии рака легкого в реальной клинической практике. Для достижения поставленной цели было запланировано решение нескольких задач

1. Оценить влияние различных методов лекарственной терапии на отдаленные и непосредственные показатели лечения НМРЛ (частоту объективных ответов (ЧОО), время без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ)),
2. Оценить затраты на различные варианты лекарственной терапии первой и второй линии

Анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии рака легкого был проведен на основании собранных ретроспективно клинических данных о больных, зарегистрированных в медицинской информационной системе и получавших лечение по поводу неоперабельного рака легкого на базе ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП (о)».

В анализ включались пациенты с гистологически верифицированным неоперабельным НМРЛ, получавшие первую или вторую линию терапии в 2018–2019 гг. CONSORT диаграмма включения больных в исследование представлены на рис. 1.



Рисунок 1. Диаграмма включения больных с НМРЛ в анализ эффективности первой и второй линий системной терапии.

Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями RUSSCO от 2018 года и клиническими рекомендациями АОР от 2019 года [2,3]. С целью исследования эффективности первой линии проведенного лечения

были выделены следующие категории противоопухолевой терапии: монохимиотерапия (пероральный этопозид, винорельбин), платиновые дулеты (паклитаксел + карбоплатин (ТС) + / — бевацизумаб, цисплатин/карбоплатин

+ гемцитабин, цисплатин/карбоплатин + пеметрексед, этопозид + цисплатин), иммунохимиотерапия (пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин, пембролизумаб + ТС, атезолизумаб + бевацизумаб + ТС), иммунотерапия (пембролизумаб).

Выбор между монотерапией и дуплетом с препаратом платины осуществлялся в зависимости от состояния пациента на момент определения тактики лечения: больным с выраженной сопутствующей патологией и/или ECOG-2 проводилась монотерапия. Подавляющее большинство режимов, включавших ингибиторы контрольных точек, были назначены в 2019 году в соответствии со следующими принципами: — при наличии данных ИГХ окраски PD-L1 (DAKO 22C3 и VENTANA PD-L1 (SP263)) и экспрессией $\geq 50\%$ проводилась монотерапия пембролизумабом; — при экспрессии менее 50% или отсутствие возможности выполнения исследования рекомендовалась комбинированная химиоиммунотерапия.

Среди пациентов, получавших вторую линию лекарственной терапии, были выделены две группы: химиотерапии и иммунотерапии. Во второй линии большинство пациентов получали монокимиотерапию: пероральный этопозид, винорельбин, CCNU, и лишь у 5 из 100 пациентов проводилась полихимиотерапия дуплетами на основе препаратов платины. Иммунотерапия во второй линии применялась в соответствии с инструкцией к препаратам: ниволумаб и атезолизумаб всем пациентам без учета уровня экспрессии PD-L1, пембролизумаб — больным с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$.

Оценка эффективности проведенного лечения производилась в соответствии с рутинной клинической практикой — методом спиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием при отсутствии противопоказаний. Визуализации подвергались зоны с наличием опухолевых очагов на момент начала лечения. Эффект проводимой терапии оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1 [5]. Выживаемость без прогрессирования на фоне первой линии терапии рассчитывалась от первого дня первого цикла терапии до регистрации прогрессирования по данным очередной компьютерной томографии, появления клинических признаков прогрессирования заболевания или смерти, если она была констатирована без подтверждения прогрессирования болезни объективными методами. Выживаемость без прогрессирования на фоне второй линии терапии оценивалась как время от первого дня первого цикла второй линии и до регистрации прогрессирования при очередном клиническом обследовании или клинического ухудшения пациента. Общая выживаемость больных рассчитывалась от первого дня первого цикла первой линии терапии до даты его смерти или даты последнего контакта с пациентом. Доля больных без прогрессирования на шесть и девять месяцев рассчитывалась на основании актуальной таблицы дожития, сравнение показателей проведено с помощью теста Вилкоксона. С целью сравнения агрессивности течения заболевания у больных, получавших вторую линию

терапии по поводу НМРЛ, между различными ее вариантами был рассчитан показатель длительности метастатического заболевания, определявшийся от даты установки диагноза метастатического заболевания до первого дня первого цикла второй линии терапии.

Расчет стоимости лечения производился на основании тарифов для законченных случаев КСГ, выставленных на отдельного пациента в соответствие с классификатором для Санкт-Петербурга, актуального в 2020 году.

Достоверность статистических различий между номинальными величинами оценивалась методом хи-квадрат, для непрерывных величин — т-тест или дисперсионный анализ (ANOVA), для множественных сравнений — с поправкой Бонферони. Исследование показателей выживаемости производилось моделированием методом Каплана–Мейера, сравнение статистической достоверности выявленных различий — методом log-rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 287 пациентов с НМРЛ. Клинические характеристики и различия в их частоте среди включенных пациентов представлены в табл. 1, 2 и 3.

У 128 пациентов проведение первой линии лечения было начато в 2018 году, а у 102 — в 2019 году. Все больные, которые получали тот или иной вариант иммунотерапии в первой линии начали лечение в 2019 году. Длительность наблюдения была достоверно выше в группе полихимиотерапии, чем в других группах — 9,2 месяца против 6,6 для монокимиотерапии, 5,5 месяцев для химиоиммунотерапии и 5,3 месяца для монокимиотерапии. Среднее число циклов химиотерапии составило 2,9 (1–9), 4,1 (1–7) и 4,2 (1–8) для монокимиотерапии, химиотерапии с платиновыми дуплетами и химиоиммунотерапии, соответственно.

Отдаленные и непосредственные показатели эффективности первой линии терапии НМРЛ

Эффективность первой линии терапии НМРЛ была оценена у 230 пациентов. Лечение которым было инициировано в 2018–2019 гг. Использованные варианты терапии были принципиально разделены на четыре группы: монокимиотерапия (имелись данные о 62 пациентах), комбинированная цитостатическая терапия на основе препаратов платины ($n = 104$), химиоиммунотерапия ($n = 39$) и монотерапия ингибиторами контрольных точек ($n = 25$). Клинические характеристики больных представлены в табл. 1. Существенных различий между группами с точки зрения полового и возрастного распределения (за исключением достоверно более пожилого возраста группы пациентов, получавших монокимиотерапию), стадий, метастатического поражения головного мозга, а также распределения гистологических форм не наблюдалось. Важно отметить, что селекция боль-

Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы

Таблица 1. Клиническая характеристика больных НМРЛ, включенных в анализ эффективности первой линии терапии

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		р	Всего	
	(n = 62)	%	(n = 104)	%	(n = 39)	%	(n = 25)	%		(n = 230)	%
Пол									0,201		
М	52	83,9%	83	79,8%	29	74,4%	16	64,0%		180	78,3%
Возраст									0,000*		
Средний (мин-макс)	69,2 (49–82)		63,8 (38–89,8)		60,7 (32,5 – 75,4)		65,4 (46,7–80)			64,9 (32,5–89,8)	
Гистологическая форма									0,391		
Аденокарцинома	25	40,3%	39	37,5%	23	59,0%	13	52,0%		100	43,5%
Плоскоклеточный	33	53,2%	54	51,9%	14	35,9%	12	48,0%		113	49,1%
Крупноклеточный	1	1,6%	6	5,8%	1	2,6%	0	0,0%		8	3,5%
Другие	2	3,2%	5	4,8%	1	2,6%	0	0,0%		8	3,5%
PD-L1 ИГХ									0,000		
0	0	0,0%	9	8,7%	4	10,3%	1	4,0%		16	7,0%
1–49	1	1,6%	7	6,7%	8	20,5%	3	12,0%		24	10,4%
>= 50	0	0,0%	2	1,9%	4	10,3%	18	72,0%		66	28,7%
Не оценен	61	98,4%	86	82,7%	23	59,0%	3	12,0%		124	53,9%
Стадия НМРЛ									0,600		
III	20	32,3%	27	26,0%	8	20,5%	6	24,0%		61	26,5%
IV	42	67,7%	77	74,0%	31	79,5%	19	76,0%		169	73,5%
Мтс в головном мозге до начала терапии									0,663		
	9	12,0%	12	8,2%	2	5,0%	0	0,0%		23	8,0%
Вариант иммунотерапии									0,000		
Нет	62	100%	104	100%	0	0%	0	0%		166	72,2%
Пембролизумаб	0	0%	0	0%	19	48,7%	23	92,0%		42	18,3%
Ниволумаб	0	0%	0	0%	0	0,0%	1	4,0%		1	0,4%
Атезолизумаб	0	0%	0	0%	20	51,3%	1	4,0%		21	9,1%
Схема терапии 1-й линии									0,000		
ТС	0	0,0%	53	51,0%	18	46,2%	0	0,0%		71	30,9%
ТС + bev	0	0,0%	5	4,8%	15	38,5%	0	0,0%		20	8,7%
CDDP+Gem	0	0,0%	15	14,4%	0	0,0%	0	0,0%		15	6,5%
CDDP/Cb+Pem	0	0,0%	16	15,4%	4	10,3%	0	0,0%		10	8,7%
EP	0	0,0%	9	8,7%	2	5,1%	0	0,0%		11	4,8%
Другие схемы	0	0,0%	6	5,8%	0	0,0%	0	0,0%		6	2,6%
Монотерапия без платины (этопозид, винорельбин)	62	100%	0	0%	0	0%	0	0%		62	27,0%

Примечания. МоноХТ – монотерапия цитостатическими препаратами (этопозид, винорельбин), ХТ – комбинированная цитостатическая терапия платиновыми дуплетами, ХИТ – комбинированная терапия платиновым дуплетом и ингибитором контрольных точек, ИТ – монотерапия ингибитором контрольных точек.

ных для определения тактики лечения на основании уровня PD-L1 была активно внедрена в клиническую практику в 2019 году, что определяет достоверное большее число пациентов, которым оценка этого критерия была проведена в группах химиоиммунотерапии и иммунотерапии.

Показатели эффективности первой линии терапии НМРЛ представлены в табл. 2. Существенных различий в зависимости от гистологической формы опухоли выявлено не было, в связи с чем далее эффективность

оценивалась для всей группы НМРЛ в целом. Сравнение ЧОО выявило существенное преимущество режимов с иммунотерапевтическим компонентом. Так, частота и полных, и частичных регрессов была выше в группах с применением иммунотерапии (рис. 1). Максимальные показатели ЧОО (33,3%) были выявлены при применении иммунотерапии в отобранной на основании высокой экспрессии PD-L1 группе пациентов. Ожидаемо наихудшие показатели и ЧОО, и ВБП показала монокимиотерапия,

Таблица 2. Показатели эффективности и особенности первой линии терапии больным НМРЛ

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		p
	(n = 62)	%	(n = 104)	%	(n = 39)	%	(n = 62)	%	
Среднее время наблюдения	6,6 (95% ДИ 5,1–8,2)		9,2 (95% ДИ 8,0–10,4)		5,5 (95% ДИ 4,1–6,9)		5,3 (95% ДИ 3,4–7,2)		ANOVA 0,000
Среднее число циклов ХТ (мин-макс)	3 (1–9)		4,1 (1–7)		4,2 (1–8)		0		ANOVA с поправкой Бонферони p = 1,000
Среднее число введений ИТ (мин-макс)	0		0		5,4 (1–18)		6,4 (1–28)		ANOVA с поправкой Бонферони p = 0,698
Средняя стоимость (мин-макс)	147 217,638 (50 648,27–455 834,43)		374 699,022 (50 648,27–1 158 332,64)		2 632 731,86 (404 528,43–7 281 511,74)		2 997 443,83 (494 642,89–13 850 000,9)		ANOVA с поправкой Бонферони 0,000*
Медиана ВБП (95%ДИ)	4,1 (95% ДИ 2,3–5,9)		6,2 (95% ДИ 4,9–7,5)		6,5 (95% ДИ 6,0–7,0)		NA		
МоноХТ			0,043		0,085		0,001		
ХТ	0,043				0,942		0,011		
ХИТ	0,085		0,942				0,080		
ИТ	0,001		0,011		0,080				
6-ти мес. ВБП	29%		43%		45%		67%		Тест Вилкоксона 0,021
ОВ	7,4 (95% ДИ 5,0–9,8)		20,1 (95% ДИ 7,0–33,2)		NA		NA		
МоноХТ			0,001*		> 0,000*		> 0,000*		
ХТ	> 0,000*				0,016		0,023		
ХИТ	> 0,000*		0,016				0,544		
ИТ	> 0,000*		0,023		0,544				
18-ти мес. ОВ	7%		35%		84%		96%		
ЧОО									Хи-квадрат > 0,000
Полный регресс	0	0,0%	3	3,0%	2	5,1%	1	4,2%	
Частичный регресс	6	10,0%	18	18,0%	11	28,2%	3	12,5%	
Стабилизация	16	26,7%	46	46,0%	18	46,2%	11	45,8%	
Прогрессирование	22	36,7%	26	26,0%	4	10,3%	3	12,5%	
Не оценен	16	26,7%	7	7,0%	4	10,3%	6	24,0%	

что, по-видимому, может быть связано с селекцией больных с более выраженной сопутствующей патологией для этого менее агрессивного и токсичного варианта терапии. Так, ВБП в числовом значении была ниже в группе моно-терапии — (4,87 мес (95% ДИ 3,36–6,37) при сравнении с остальными группами, объединенными вместе 6,87 (95% ДИ 6,43–7,31), $p = 0,054$), достоверные различия в пользу более агрессивных подходов были выявлены

и в ЧОО (10% против 16,7–33,3%, $p < 0,000$) и в общей продолжительности жизни больных (7,4 мес. (95% ДИ 4,98–9,81) против 29,4 (95% ДИ 14,5–44,3), $p < 0,000$). При этом статистически достоверные различия во времени до прогрессирования болезни были выявлены только между монохимиотерапией и моноиммунотерапией ($p = 0,001$). Графическая интерпретация результатов представлена на рис. 2–6.



Диагностика и лечение опухолей. Состояние проблемы

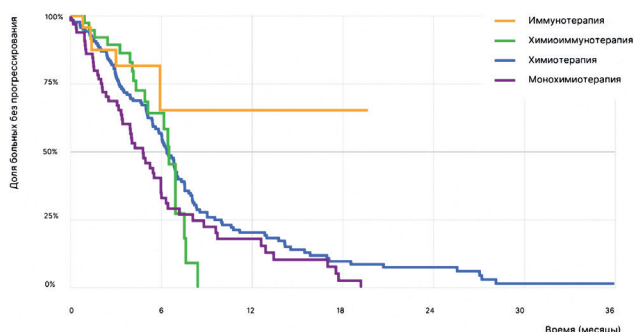


Рисунок 3. Кривые Каплана – Мейера для выживаемости без прогрессирования на фоне различных вариантов первой линии терапии НМРЛ.

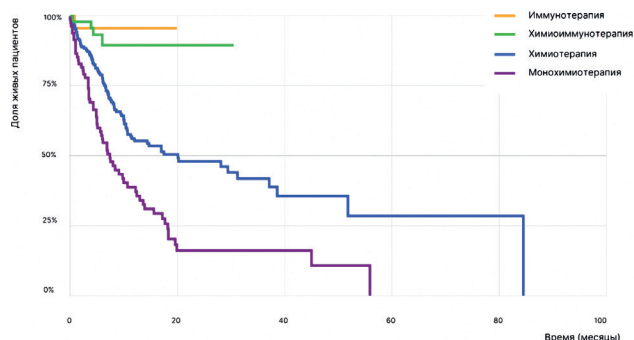


Рисунок 6. Кривые Каплана – Мейера общей продолжительности жизни на фоне различных вариантов терапии первой линии.

Мы сравнили 6-ти месячную выживаемость без прогрессирования между всеми исследованными вариантами лечения, применявшимися в первой линии НМРЛ. Максимальный показатель был выявлен для ИТ — 67%, для ХИТ — 45%, для цитостатических режимов значения этого показателя составили 29% и 44% для моно- и комбинированной терапии. При апостериорном анализе с поправкой для множественных сравнений значимые различия в 6-ти месячном ВБП были выявлены между монотерапией и комбинированной химиотерапией ($p = 0,028$), химиоиммунотерапией ($p = 0,006$) и моноиммунотерапией ($p = 0,018$).

Затраты на лечение

Одним из аспектов нашей работы явилась оценка финансовых затрат на проведенную лекарственную терапию. Средняя стоимость пролеченного больного была максимальной в группе моноиммунотерапии (2 997 443,83 руб/пациент) и ХИТ (2 632 731,86 руб/пациент), что, видимо, связано с большим числом введений ингибиторов контрольных точек в группе монотерапии. Для цитостатических вариантов терапии значения были существенно меньше: 374 699,022 руб/пациент для комбинации с препаратами платины и 147 217,638 руб/пациент для различных вариантов монотерапии. Важно отметить, что все различия имели статистическую достоверность. Графическое сравнение средних представлено на рис. 7.

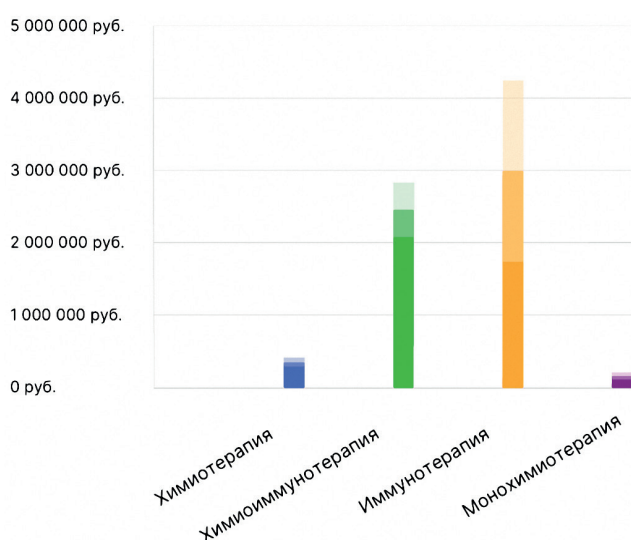


Рисунок 7. Диаграмма средних значений и 95% ДИ расходов на лечение пациента для разных вариантов лекарственной терапии. Проведено попарное сравнение методом t-тест: ХИТ vs ИТ 0,028; ХИТ vs моноХИТ 0,000; ХИТ vs ИТ 0,000; ХИТ vs ХИТ 0,000.

Диагностика и лечение опухолей. Состояние проблемы

Немаловажно, что стоимость терапии напрямую зависела от применения более современных и дорогостоящих лекарственных препаратов. В случае нашего анализа подобным классом препаратов являются ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб). Эти препараты были зарегистрированы на территории РФ в конце 2018 — начале 2019 гг., что с учетом длительности процедур их планирования и закупки определило их преимущественное использование в 2019 году, а также достоверное увеличение стоимости лечения в последние годы (ANOVA $p < 0,000$). Распределение вариантов первой линии терапии в зависимости от года ее начала представлено в табл. 3. При сравнении показателей продолжительности жизни были выявлены достоверные различия между больными, начавшими терапию в 2018 г. ($n = 128$) и 2019 г. ($n = 102$) (Log-rank $p = 0,006$) (рис. 8, 9).

Таблица 3. Распределение различных вариантов терапии, использованной в первой линии, в зависимости от срока их начала

	2018 г.		2019–2020 гг.		p
	n = 128	%	n = 102	%	
ХТ	69	53,9%	35	34,3%	Хи-квадрат Пирсона $p < 0,000$
ХИТ	2	1,6%	37	36,3%	
ИТ	2	1,6%	23	22,5%	
МоноХТ	55	43,0%	7	6,9%	
Средняя стоимость руб/пац (мин – макс)	1636267,5 (95% ДИ 214871,9 – 665244,7)		1636267,5 (95% ДИ 1293023,8 – 1979511,2)		ANOVA $p < 0,000$
Медиана ОВ (мес)	9,1 (95% ДИ 6,6 – 11,6)		Не достигнута		Log-rank $p = 0,006$

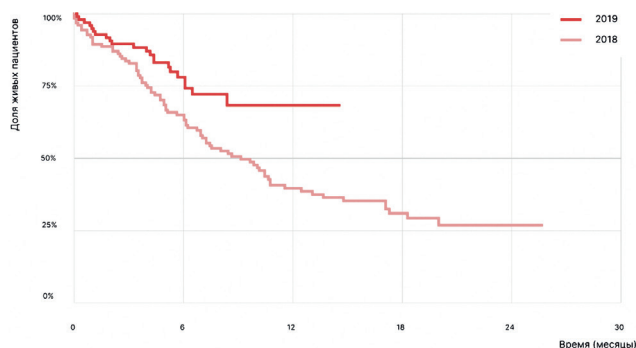


Рисунок 8. Моделирование общей продолжительности жизни методом Каплана – Мейера в зависимости от года начала первой линии терапии

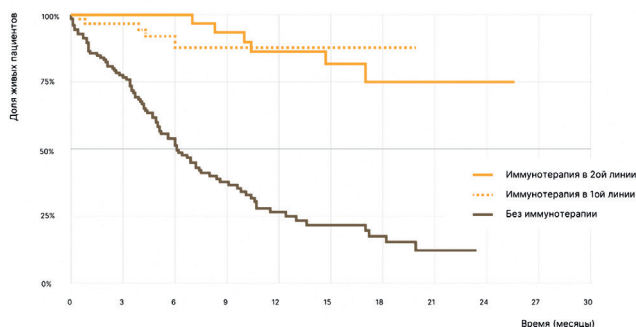


Рисунок 9. Моделирование общей продолжительности жизни методом Каплана – Мейера в зависимости от линии применения иммунотерапии: синяя — без иммунотерапии, зеленая — в первой линии, желтая — во второй.

Отдаленные и непосредственные показатели эффективности второй линии терапии НМРЛ

Исследование эффективности второй линии терапии у больных НМРЛ было проведено у 100 пациентов. В зависимости от характера проведенного лечения среди включенных в анализ пациентов было выделено две группы: пациенты, получавших химиотерапию или иммунотерапию. Распределение по полу, возрасту и гистологическим формам существенно не различалось между группами (табл. 4). Исследование уровня экспрессии PD-L1 было проведено у 25% пациентов (10,6% в группе цитостатической терапии и у 37,7% в группе иммунотерапии). Важно обратить внимание на то, что в группе иммунотерапии у 9,4% больных был выявлен высокий ($> 50\%$) уровень экспрессии PD-L1. Клинические характеристики больных, включенных в анализ второй линии, а также проведенного лечения представлены в табл. 4.

Диагностика и лечение опухолей. Состояние проблемы

Таблица 4. Клинические характеристики больных НМРЛ, получавших вторую линию терапии и включенных в анализ

Характеристика	ХТ		ИТ		Хи-квадрат	Всего	
	(n = 47)	%	(n = 53)	%		(n = 100)	%
Пол					0,292		
М	40	85,1%	39	73,6%		79	79,0%
Ж	7	14,9%	14	26,4%		21	21,0%
Возраст							
Средний (мин–макс)	62,7 (38,0 – 80,0)		63,4 (38,6 – 89,8)		NA	63,0 (38,0 – 89,8)	
Гистологическая форма					0,188		
Аденокарцинома	19	40,4%	25	47,2%		44	44,0%
Плоскоклеточный	22	46,8%	27	50,9%		49	49,0%
Крупноклеточный	4	8,5%	1	1,9%		5	5,0%
Другие	2	4,3%	0	0,0%		2	2,0%
PD-L1 ИГХ					0,026		
0	4	8,5%	4	7,5%		8	8,0%
1–49	0	0,0%	11	20,8%		11	11,0%
≥ 50	1	2,1%	5	9,4%		6	6,0%
Не оценен	42	89,4%	33	62,3%		75	75,0%
Длительность метастатического заболевания мес (мин–макс)	9,24 (1,87–29,47)		10,98 (2,87–45,57)		0,235	10,18 (2,87–45,57)	
Вариант иммунотерапии					0,000*		
Нет	47	100,0%	0	0%		47	47,0%
Пембролизумаб	0	0%	8	15,1%		8	8,0%
Ниволумаб	0	0%	40	75,5%		40	40,0%
Атезолизумаб	0	0%	5	9,4%		5	5,0%
Цитостатическая схема					0,000*		
Не было	0	0%	53	100%		53	53,0%
ТС	10	21,3%	0	0%		10	10,0%
Этопозид пероральный	10	21,3%	0	0%		10	10,0%
Доцетаксел	14	29,8%	0	0%		14	14,0%
Винорельбин	13	27,7%	0	0%		13	13,0%

Эффективность второй линии терапии была оценена у 100 пациентов. Среднее число циклов, проведенных больным, соответствовало 4,4 в обеих группах. В группе цитостатической терапии ЧОО составила 6,4% (1/47 полный регресс и 2/47 частичных регресса), а частота контроля заболевания (полный регресс, частичный регресс и стабилизация) — 38,3%. Аналогичные показатели на фоне ингибиторов контрольных точек были достоверно выше — ЧОО 7,5% (0/53 полный регресс и 4/53 частичных регресса), а вероятность контроля заболевания — 58,4% (p = 0,003). ВБП на фоне второй линии терапии при использовании цитостатических препаратов составила 3,7 месяцев (95% ДИ 2,4–5,2), а ингибиторов контрольных точек 8,1 месяц (95% ДИ 4,7–11,5) — p = 0,005. Графические результаты моделирования показателей выживаемости методом Каплана–Мейера представлены на рис. 10. Сравнение стоимости проведенного лечения подтвердило очевидное предположение о повышении затрат при переходе на современный метод лечения 132 606,393 руб./пациента против 2 066 275,86 руб./пациента (ANOVA 0,000). Графические результаты сравнения представлены в виде диаграммы на рис. 11.

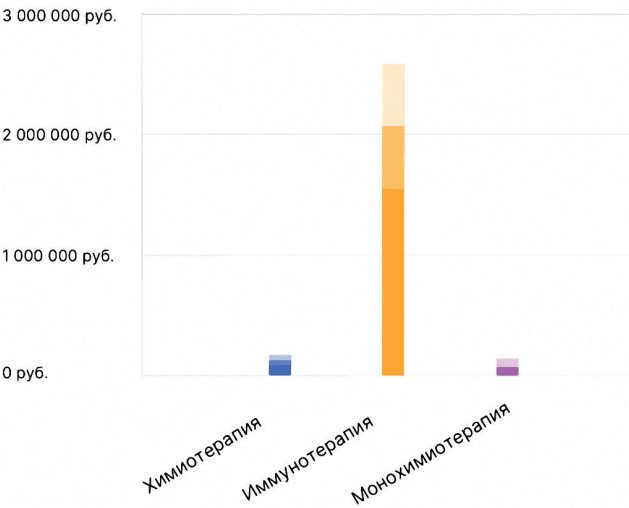


Рисунок 11. Столбчатая диаграмма средних значений расходов на пациента в зависимости от выбора варианта лекарственной терапии.

Независимо от линии в 2018 и 2019 гг. терапия ингибиторами контрольных точек проводилась 110 пациентам. 168 пациентов не получали иммунотерапевтических препаратов. При сравнении показателей продолжительности жизни между группой с иммунотерапией и без иммунотерапии независимо от линии достоверно более высокая выживаемость наблюдалась при применении современных препаратов (8,6 против 55,9 мес, $p < 0,000$) (рис. 12).

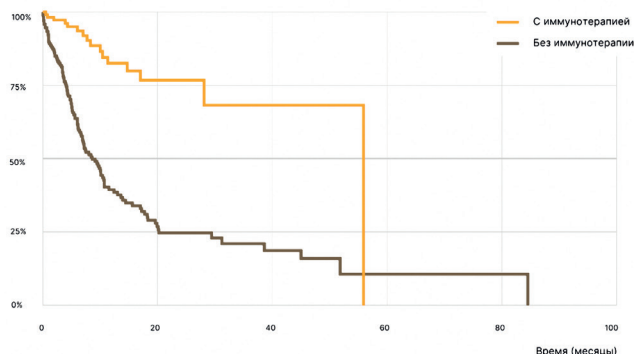


Рисунок 12. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости в зависимости от применения на любом из этапов лечения ингибиторов контрольных точек.

Важно заметить, что с целью подтверждения роли иммунотерапии в увеличении показателей выживаемости было проведено сравнение выживаемости больных, получавших только цитостатическую терапию в 2018 и 2019 гг. (различий не выявлено), при сравнении выживаемости после цитостатической терапии в 2018 году и терапии на основе платины в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами или без них выявлены достоверные различия ($p = 0,029$). При этом, различия в показателях отдаленной выживаемости не были связаны с особенностями цитостатической терапии, проводившейся в 2018 и 2019 гг., а определялись дополнением современных ингибиторов контрольных точек (рис. 13).

Отдельно был исследован вопрос влияния применения иммунотерапевтических препаратов или комбинаций с ними в первой или во второй линиях терапии. В результате существенных различий в продолжительности жизни больных, получавших в течение болезни ингибиторы контрольных точек в зависимости от линии лечения выявлено не было (0,482), в то время как выживаемости и при использовании в первой ($p < 0,000$) и во второй линиях ($p < 0,000$) была выше, чем в группе без иммунотерапии. Больные, получавшие иммунотерапию на любом из этапов лечения, имели существенное преимущество в продолжительности жизни по сравнению с больными, которые не получали эти препараты вообще.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе была оценена эффективность терапии неоперабельного рака легкого в реальной клинической практике, а также ее изменения в течение времени с появлением новых лекарственных препаратов и увеличением затрат на лекарственное обеспечение.

В рамках проведенного ретроспективного анализа мы оценили эффективность различных лекарственных подходов, использованных у больных с НМРЛ и МРЛ в течение последних двух лет.

В нашем исследовании медиана и 6-месячная ВБП на фоне комбинации иммунохимиотерапии были несколько ниже, чем представленные в международных клинических исследованиях: 6,5 месяцев и 45% против 8,9 месяцев и 77% в исследованиях KEYNOTE-189 и KEYNOTE -21G [6,7]. Любопытно, что показатели выживаемости и эффективность лечения, наблюдавшиеся в группе стандартной платиносодержащей цитостатической терапией были сходны с историческими (ВБП — 6,2 месяца, ОВ — 20,1 месяц, ЧОО — 21% против например для комбинации пеметрексед + карбоплатин + бевацизумаб — 6,0, 18,0 месяцев, 34% соответственно [8–11].

Таблица 5. Показатели эффективности второй линии терапии НМРЛ

Характеристика	ХТ		ИТ		P
	n = 47	%	n = 53	%	
Среднее число циклов ХТ (мин–макс)	4,4 (1–9)		0		
Среднее число введений ИТ (мин–макс)	0		4,4 (1–7)		
Средняя стоимость руб/пац (мин–макс)	132 606,393 (98 660,1443–66 552,641)		2 066 275,86 (1 554 124,34–2578 427,37)		0,000
Медиана ВБП (мес)	3,7 (95% ДИ 2,4–5,2)		8,1 (95% ДИ 4,7–11,5)		0,005
6-ти мес ВБП	19%		57%		0,001*
12-ти мес ВБП	13%		36%		
ЧОО					0,003
Полный регресс	1	2,1%	0	0,0%	
Частичный регресс	2	4,3%	4	7,5%	
Стабилизация	15	31,9%	27	50,9%	
Прогрессирование	17	36,2%	9	17,0%	
Не оценен	12	25,5%	8	15,1%	

Диагностика и лечение опухолей. Состояние проблемы

В равной мере согласованность с результатами ХИТ в эффективности проведенного лечения наблюдалась и в группе с высоким уровнем PD-L1, получавшей монотерапию пембролизумабом, а также монотерапии цитостатическими препаратами [12,13]. При соотношении результатов лечения, наблюдавшихся во второй линии, на фоне относительно сравнимого с литературными данными ВБП для различных вариантов монокимнотерапии (4,5 месяца) нельзя не обратить внимание на высокие показатели в группе больных, получавших иммунотерапевтическое лечение — 8 месяцев против 2,3–4,0 месяца в международных исследованиях [14–19]. До определенной степени, несмотря на отсутствие статистически достоверной корреляции, объяснением этого наблюдения может быть селекция чувствительных к иммунотерапевтическому лечению пациентов на основании более высокого уровня экспрессии PD-L1, индолентного течения заболевания.

Важнейшим элементом нашей работы, который в том числе определили целесообразность ее проведения в современной России, являлось сравнение различных показателей, применяющихся в реальной клинической практике лекарственных подходов. Результаты анализа отдаленных показателей выживаемости однозначно показывают, что наибольшей эффективностью обладают лекарственные режимы с использованием современных иммунотерапевтических препаратов — анти-PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и анти-PD-L1 (атезолизумаб).

К сожалению, на основании анализа результатов судить о различиях в эффективности химиоиммунотерапии без селекции на основании PD-L1 статуса и монокимнотерапии пембролизумабом у больных с высоким уровнем экспрессии невозможно. Тем не менее, с учетом отсутствия значимых различий в эффективности теоретически меньшая токсичность безцитостатических режимов определяет обоснованность проспективной селекции пациентов для монокимнотерапии.

При исследовании отдаленных показателей выживаемости были выявлены существенные различия в общей продолжительности жизни пациентов, начавших терапию в 2018 и 2019 гг. В то время как медиана общей продолжительности жизни среди пациентов, начавших проведение первой линии в 2019 г., не была достигнута, данный показатель для больных, получивших первую линию лечения ранее, составил 9,1 месяца, что в значительной мере соответствует показателям, полученным прежде в исследованиях первой линии цитостатической терапии платиновыми дуплетами [20,21]. Одним из возможных объяснений существенных различий может быть наличие значимых различий в вариантах, использованных в первой линии в 2018 и 2019–2020 гг. Так, на более позднем этапе чаще применялась современное поколение иммунотерапевтических препаратов, что сопровождалось также и значимым приростом затрат на лечение больных. Тем не менее, нельзя исключить, что столь выраженные различия в выживаемости были определены недостаточным периодом наблюдения за больными, получавшими лечение в 2019–2020 гг.

Любопытным наблюдением, сделанным в рамках нашей работы, можно считать существование различий в частоте применения монотерапии в первой линии НМРЛ. Вероятнее всего, доля больных, получавших монокимнотерапию в 2018 году (43%), в большей степени отражает реальное число больных, которые в силу сопутствующей патологии и/или состояния не являлись кандидатами для проведения комбинированной цитостатической терапии с препаратами платины. В тоже время значимое снижение доли этих больных в 2019–2020 гг. может быть отражением, во-первых, появления монотерапии ингибиторами контрольных точек как опции в первой линии лечения у PD-L1 позитивных пациентов, а во-вторых, значительного увеличения финансовых возможностей обеспечения этими лекарственными препаратами в 2019 г. Показатели финансовых затрат на обеспечение первой линии терапии и клинические показатели ее эффективности суммированы на рис. 14.

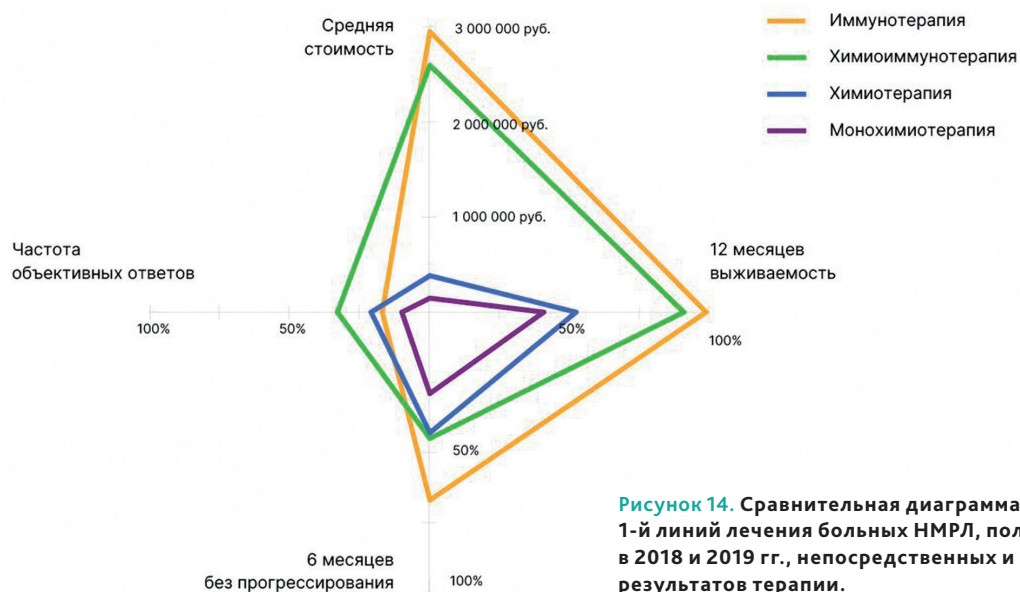


Рисунок 14. Сравнительная диаграмма средней стоимости 1-й линии лечения больных НМРЛ, получавших лечение в 2018 и 2019 гг., непосредственных и отдаленных результатов терапии.

Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы

Наши данные показывают, что общая выживаемость больных, получавших на любом из этапов иммунотерапевтические препараты нового поколения, существенно превосходит аналогичный показатель для больных, не получавших ингибиторы контрольных точек, что согласуется с представленными ранее данными нескольких мета-анализов западной популяции пациентов [22,23].

При этом в нашем анализе различий в выживаемости больных, которые получали ИТ в первой или второй линиях,

выявлено не было. Однако подобные наблюдения требуют критического осмысления ввиду различий в частоте проведения второй линии терапии между группами с агрессивным и индолентным течением болезни.

Объединенные показатели затрат на проведенное лечение и анализ его результатов представлены в табл. 6. Важно отметить, что существенное повышение расходов на лекарственную терапию позволило достичь существенного снижения одногодичной летальности.

Таблица 6. Сравнительная таблица финансовых и клинических характеристик лечения в зависимости от года начала первой линии терапии

	Средняя стоимость пациента (1 линия/2 линия)	n	Общий расход на 1/2 линию лечения	Стандартизованный показатель на лечение 100 больных	Доля больных, получавших ИТ	Одногодичная летальность
2018	440 058,27/853 862,95	128	56 327 458,8/52 085 639,9	84 697 732,80	21%	61%
2019	1 636 267,51/1 160 795,24	102	165 263 019,0/26 698 290,6	188 197 362,00	69,6%	33%

Таким образом, в нашей работе было показано, что показатели эффективности лечения (ЧОО и ВБП) были значимо выше при применении иммунотерапевтических препаратов. При этом достоверных различий в эффективности моноиммунотерапии и комбинированной химиоиммунотерапии выявлено не было, что подтверждает оправданность стратификации больных на основании статуса экспрессии PD-L1.

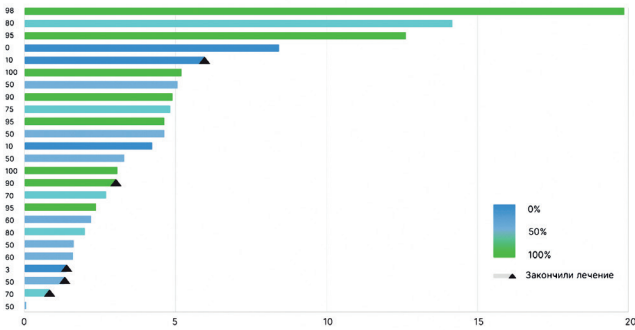


Рисунок 4. «Swimmers-plot» длительности первой линии терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у пациентов НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 > 50%.

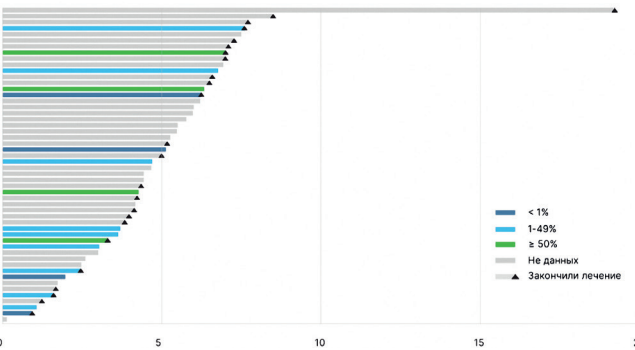


Рисунок 5. «Swimmers-plot» длительности первой линии терапии с использованием химиоиммунотерапии у пациентов НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 1-49%.

С нашей точки зрения, полученные данные иллюстрируют целесообразность обеспечения больных раком легкого иммунотерапевтическим лечением. В условиях ограничения финансирования и растущего арсенала новых дорогостоящих лекарственных препаратов крайне необходимо проведение глубокого фармакоэкономического анализа для каждого вида лечения и расстановка приоритетов в распределении средств на те или иные лекарственные средства с одновременным поддержанием этих приоритетов в рациональных клинических рекомендациях. Так, 2-кратное увеличение расходов на лекарственное лечение позволило обеспечить современными препаратами 70% нуждавшихся пациентов НМРЛ. Подобные меры в условиях реальной клинической практики позволили достоверно повысить ОВ больных, а также снизить такой значимый показатель эффективности лечения, контролируемый на государственном уровне, как одногодичную летальность фактически вдвое, что, вне всякого сомнения, является достойным результатом принятых финансовых мер. Тем не менее, рациональное использование подобных ресурсов требует выработки жестких критериев для того или иного дорогостоящего метода лечения.

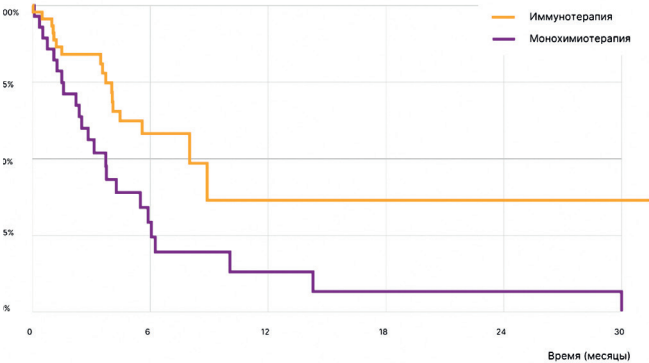
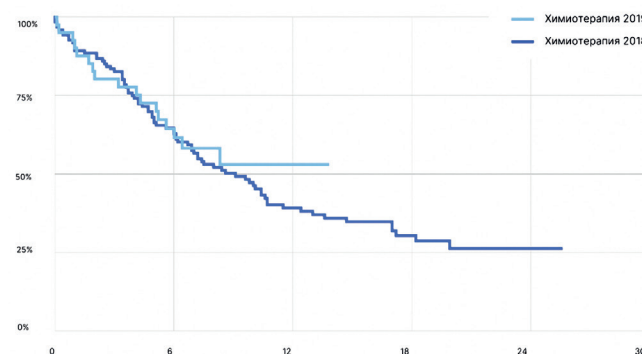
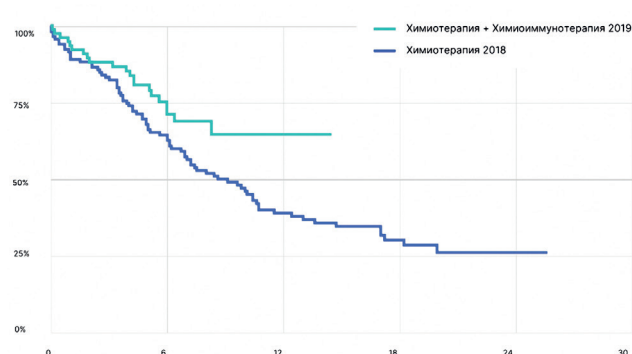


Рисунок 10. Кривые Каплана – Мейера для времени без прогрессирования на фоне различных вариантов терапии, использованных во второй линии лечения НМРЛ.

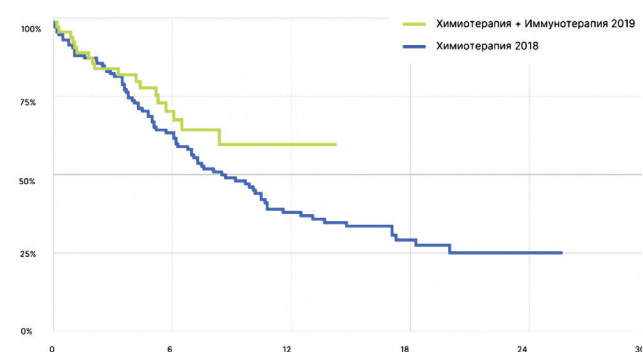
Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы



А.



Б.



В.

Рисунок 13. Моделирование общей продолжительности жизни методом Каплана – Мейера в зависимости от года начала первой линии терапии. А. ХТ 2018 (n = 120) vs ХТ 2019 (n = 41); **Б.** ХТ 2018 (n = 120) vs ХТ+ХИТ 2019 (n = 77) P = 0,029*; **В.** ХТ 2018 (n = 120) vs ХТ+ИТ 2019 (n = 63) P = 0,104.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федор В. Моисеенко, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Никита М. Волков, к. м. н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: volkovnm@gmail.com

Нуринисо Х. Абдулова, к. м. н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Abduloeva-n@mail.ru

Наталья В. Левченко, к. м. н., заведующая дневным стационаром ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Levch.nv@gmail.com

Вячеслав А. Чубенко, к. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vchubenko@me.com

Альбина С. Жабина, к. м. н., врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: albina_zhabina@indox.ru

Вера В. Чернобривцева, к. м. н., заведующая диагностическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Kirjascha@rambler.ru

Татьяна Н. Шугинова, заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shuginova@mail.ru

Ксения В. Шелехова, д. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kshelikhova@mail.ru

Валерия А. Хейнштейн, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: v.a.heinstein@gmail.com

Мария Л. Степанова, научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: stepanovamary1992@gmail.com

Михаил М. Крамчанинов, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Сергей А. Белухин, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: counterfeitomgg@gmail.com

Асият М. Хабичева, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Khabicheva.asya@yandex.ru

Елизавета В. Артемьева, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Mukhina_ev@mail.ru

Маргарита В. Носова, ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nosovamargarita13@gmail.com

Вероника М. Тулейко, ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: veronikatuleiko@gmail.com

Владимир М. Моисеенко, д. м. н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseyenko@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20

For citation: Moiseenko F. V., Volkov N. M., Abdulloeva N. H., Levchenko N. V., Chubenko V. A., Zhabina A. S. et al. Real world efficacy of immunotherapy in nonsmall cell lung cancer. Malignant Tumours. 2020;10 (1) 5–20 (In Russ)

REAL WORLD EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

F. V. Moiseenko^{1,2,4}, N. M. Volkov¹, N. H. Abdulloeva¹, N. V. Levchenko¹, V. A. Chubenko¹, A. S. Zhabina^{1,2}, V. V. Chernobrivceva¹, T. N. Shuginova¹, K. V. Shelekhova¹, V. A. Kheinshtein¹, M. L. Stepanova¹, M. M. Kramchaninov¹, S. A. Belukhin¹, A. M. Khabicheva¹, E. V. Artemieva¹, M. V. Nosova³, V. M. Tuleyko³, V. M. Moiseyenko¹

1. Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

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

3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia.

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

Abstract: The evolution of drug therapy in solid tumors primarily leads to the increase in cancer specific survival, but inevitably raises financial burden. So far, none of the countries can venture total reimbursement with all necessary contemporary drugs for all patients. Doubling of expenses for cancer drug therapy in Russia in 2019 allowed oncologists using the most expensive treatments in more than 70 % of patients.

Purpose: To evaluate efficacy of various treatment types of non-small cell lung cancer in real clinical setting.

Material and methods. We included patients with histologically verified metastatic non-small cell lung cancer without activating mutations treated with first or second line therapy in 2018 – 2019. In total 287 patients were included: 230 —

Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы

for the first line efficacy analysis, 100 — for the second. Time to disease progression, overall survival and objective response rate were evaluated.

Results. The use of checkpoint inhibitors in accordance with all actual recommendations (first line pembrolizumab monotherapy in PD-L1 > 50 %, chemoimmunotherapy in first line or monotherapy in the second line irrespectively to PD-L1 status) decreased one-year mortality from 61 % in 2018 to 33 % in 2019, but significantly increased financial cost ($p < 0.000$). Moreover, checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy irrespectively of PD-L1 expression increased response rate (from 10 % and 21 % for monotherapy and platinum doublet, respectively, to 33,2 % for chemoimmunotherapy). PD-1 inhibitors as monotherapy increased median time to disease progression (4,1 and 6,2 months for monotherapy with chemotherapy and platinum doublet, respectively, to 6,5 months and not achieved for chemoimmunotherapy and monotherapy with checkpoint inhibitors).

Conclusion. More than doubling of financial costs spent for non-small cell lung cancer treatment allowed access to contemporary treatment for all patients. Such unprecedented measures significantly improved efficacy, including double decrease of one-year mortality. Nevertheless, rational design of regional clinical guidelines interpretation is of great importance in accurate and effective use of the healthcare budget.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, financing, drug therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Fyodor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, Senior Research Fellow Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Professor Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I. I Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Nikita M. Volkov, MD, PhD, Head of Chemotherapy and Radiotherapy Departments Unit Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: volkovnm@gmail.com

Nuriniso H. Abduloeva, MD, PhD, Head of Ambulatory Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: Abduloeva-n@mail.ru

Natalya V. Levchenko, MD, PhD, Head of Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: Levch.nv@gmail.com

Vyacheslav A. Chubenko, MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: vchubenko@me.com

Albina S. Zhabina, MD, PhD, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: albina_zhabina@indox.ru

Vera V. Chernobrivceva, MD, PhD, Head of the Department of Diagnostics, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: Kirjascha@rambler.ru

Tatyana N. Shuginova, Head of the Department of Functional Diagnostics, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: shuginova@mail.ru

Ksenia V. Shelekhova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pathology, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: kshelekhova@mail.ru

Valeriya A. Kheinshtein, pathologist, Department of Pathomorphology, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: v.a.heinstein@gmail.com

Maria L. Stepanova, stuff scientist, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: stepanovamary1992@gmail.com

Mikhail M. Kramchaniinov, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Sergey A. Belukhin, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: counterfeitomgg@gmail.com

Asiyat M. Khabitcheva, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: Khabicheva.asya@yandex.ru

Elizaveta V. Artemieva, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: Mukhina_ev@mail.ru

Margarita V. Nosova, resident Department of Oncology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: nosovamargarita13@gmail.com

Veronika M. Tuleyko, resident Department of Oncology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: veronikatuleiko@gmail.com

Vladimir M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Director, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, e-mail: moiseyenko@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Горбунова В. А., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 32–48.
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Рак легкого [Электронный ресурс] / ред. совет: А. А. Алахвердиев [и др.]. — Москва; 2019. — Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf.
4. Siegel R, Ma J, Zou, Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. // CA Cancer J Clin. 2014; 64 (1): 9–29.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). // Eur J Cancer. 2009; 45 (2): 228–247.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189, I. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med; 2018; 378 (22): 2078–2092.
7. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Saraf S, Keller SM, Gandhi L. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. // J Thorac Oncol. 2019; 14 (1): 124–129.
8. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.
9. Murakami S, Saito H, Kondo T, Oshita F, Yamada K. Phase II study of bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC) with EGFR wild-type. // J Exp Ther Oncol. 2019; 13 (2): 131–138.
10. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbunova V, Vikström A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). // J Clin Oncol. 2013; 31 (24): 3004–3011.
11. Rittmeyer A, Scherpereel A, Gorbunova VA, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, Chella A, Kim JH, Ahn MJ, Reck M, Pazzola A, Kim HT, Aerts J, Groen HJM, Morando C, Loundou A, Barlesi F. Effect of maintenance bevacizumab (Bev) plus pemetrexed (Pem) after first-line cisplatin / Pem / Bev in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) on overall survival (OS) of patients (pts) on the AVAPERL (MO22089) phase III randomized trial. // Journal of Clinical Oncology. 2013; 31 (15 _suppl): 8014–8014.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50 % or Greater. // J Clin Oncol. 2019; 37 (7): 537–546.
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024, I. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. 2016; 375 (19): 1823–1833.
14. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, Boyer MJ, Millward MJ, Ackland SP. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. // Ann Oncol. 2002; 13 (5): 737–741.
15. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller, V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. // J Clin Oncol. 2000; 18 (12): 2354–2362.

Диагностика и лечение опухоли. Состояние проблемы

16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med*. 2015; 373 (17): 1627 – 1639.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med*. 2015; 373 (2): 123 – 135.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. // *Lancet*. 2016 Apr 9;387 (10027):1540 – 1550.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK, S. G. 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; 389 (10066): 255 – 265.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med*. 2002; 346 (2): 92 – 98.
21. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. // *J Clin Oncol*. 2008; 26 (21): 3543 – 3551.
22. Wang S, Hao J, Wang H, Fang Y, Tan L. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. // *Oncoimmunology*. 2018; 7 (8): e1457600.
23. Kim BJ, Kim JH, Kim HS. Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. // *Oncotarget*. 2017; 8(31): 51779–51785.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-21-28

Цитирование: Петровский А.В., Чжан Л., Соболевский В.А., Крохина О.В., Валиев Р.К., Нечушкин М.И., Амосова В.А. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020;10(1):21–28

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Петровский^{1,2}, Л. Чжан², В.А. Соболевский¹, О.В. Крохина¹, Р.К. Валиев¹, М.И. Нечушкин¹, А.А. Румянцев¹, В.А. Амосова¹

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

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

Резюме: Одним из основных вопросов в лечении мультицентрической формы рака молочной железы (РМЖ), является вопрос выбора объема операции, особенно на фоне тенденции уменьшения объемов хирургических вмешательств. Во многих исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное влияние данной формы РМЖ на отдаленные результаты выживаемости (увеличение риска рецидива, снижение показателей общей выживаемости и т. д.). Однако ни в одном из исследований не рассматривался вопрос влияния объема хирургического вмешательства на качество жизни данных пациенток.

Цель исследования. Оценка влияния объемов хирургического вмешательства на качество жизни у пациенток с мультицентрической формой роста РМЖ.

Материалы и методы. В исследование было включено 190 пациенток. Медиана наблюдения составила 72 (7–116) месяца. Возраст варьировал от 27 до 76 лет. Большинство пациенток (150 человек, 78,9%) имели люминальные HER2-негативные опухоли, в то время как «агрессивные» (HER2-гиперэкспрессирующие, тройные негативные) подтипы наблюдались у 40 (21,1%) пациенток. Хирургическое лечение проведено 134 пациенткам в объеме радикальной мастэктомии (с реконструктивным этапом в 40 случаях), 56 получили органосохраняющее лечение. Различия в частоте встречаемости III и I–II стадий заболевания не имели статистической значимости ($p = 0,125$). Качество жизни пациенток оценивалось с помощью шкал EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 через 12 и более месяцев после выполнения хирургического лечения.

Результаты. Оценка качества жизни проводилась в зависимости от типа хирургического вмешательства. Выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных операций приводило к значительному преимуществу, в первую очередь с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния ($p < 0,05$). Кроме того, не отмечалось достоверных различий в качестве жизни между группами пациенток с органосохраняющим лечением и мастэктомией в сочетании с реконструкцией.

Заключение. Вследствие увеличения продолжительности жизни пациенток РМЖ, все более актуальными становятся вопросы поддержания высокого качества жизни. С этой точки зрения, выполнение органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций предпочтительно для пациенток с мультицентрическим ростом.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентрическая форма, качество жизни

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — абсолютный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В 2018 году в Российской Федерации зарегистрировано 70 682 новых случаев развития РМЖ, что соответствует 20,9% от числа всех выявленных злокачественных новообразований. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2018 году было отмечено 21967 случаев смерти, и за прошедшие 10 лет снижение смертности составило

17,7%. Не вызывает сомнений, что это было достигнуто за счет внедрения новых методов диагностики и лечения данного заболевания [1,2].

Частота встречаемости мультифокального, или мультицентрического (далее обозначается как «мультицентрический рак»), РМЖ неизвестна, разные авторы отмечают частоту встречаемости от 4% до 63% [3–8]. Изучению влияния мультицентрического роста при РМЖ на прогноз течения заболевания было посвящено множество ретроспективных исследований. Большинство работ показали негативное влияние мультицентрического роста на отдаленные результаты лечения данного заболевания

Оригинальные статьи. Собственные исследования

с точки зрения риска рецидива опухоли и общей выживаемости пациенток. В частности, данная категория больных характеризуется более высоким риском возникновения локорегиональных рецидивов заболевания [9–11]. В то же время остается до конца не изученным вопрос о влиянии выполнения органосохраняющих вмешательств на отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом.

Кроме того, по мере увеличения продолжительности жизни больных с различными подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы, связанные не только непосредственно со спасением жизней пациенток путем эрадикации злокачественной опухоли, но и поддержания высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения. Все вышеперечисленные аспекты послужили проведению данной диссертационной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование было включено 190 пациенток мультицентрическим раком молочной железы I–III стадий, проходивших лечение в отделениях радиохирургии и пластической хирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2007–2017 годах. Стадирование осуществлялось в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра (2012).

Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 51 (27–76) год. Наиболее частым морфологическим вариантом опухоли во всех группах исследования был инвазивный рак неспецифического типа (66,4%). У большинства пациенток (150, 78,9%) были люминальные HER2-негативные опухоли, в то время как «агрессивные» (HER2-гиперэкспрессирующие, тройные негативные опухоли) были у 40 (21,1%) пациен-

Таблица 1. Демографические характеристики пациенток

	Всего	РМЭ	ОСЛ	РМЭ + реконструкция	Р*
Кол-во пациенток	190	94	56	40	> 0,05
Возраст (лет)	51 (27–76)	50 (28–76)	49 (27–73)	48 (31–73)	> 0,05
Стадия Т:					0,03
Т1	62 (32,7%)	24 (25,5%)	22 (39,2%)	16 (40,0%)	
Т2	97 (51,1%)	48 (51,1%)	30 (53,6%)	19 (47,5%)	
Т3	7 (3,7%)	0 (0%)	4 (7,1%)	3 (7,5%)	
Т4	24 (12,5%)	22 (23,4%)	0 (0%)	2 (5,0%)	
Стадия N:					> 0,05
N0	73 (38,4%)	26 (27,6%)	32 (57,2%)	15 (37,5%)	
N1	57 (30,0%)	36 (38,3%)	14 (25,0%)	7 (17,5%)	
N2	16 (8,4%)	10 (10,6%)	4 (7,1%)	2 (5,0%)	
N3	30 (15,8%)	22 (23,4%)	6 (10,7%)	2 (5,0%)	
Стадия					> 0,05
I	43 (22,7%)	12 (12,7%)	20 (32,6%)	11 (27,5%)	
II	89 (46,8%)	44 (46,8%)	22 (39,4%)	23 (57,5%)	
III	58 (30,5%)	38 (40,5%)	14 (25,0%)	6 (15,0%)	
Количество очагов					> 0,05
2	139 (73,2%)	78 (83,0%)	36 (64,3%)	25 (62,5%)	
3	35 (18,4%)	12 (12,7%)	12 (21,4%)	11 (27,5%)	
≥ 4	16 (8,4%)	4 (4,3%)	8 (14,3%)	4 (10,0%)	
Лучевая терапия					0,0001
Да	148 (77,8%)	70 (74,4%)	54 (96,4%)	24 (60%)	
Нет	41 (21,7%)	24 (25,6%)	2 (3,6%)	15 (37,5%)	
Неизвестно	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
Неoadъювантная химиотерапия					> 0,05
Да	61 (32,1%)	30 (31,9%)	15 (26,8%)	16 (40%)	
Нет	129 (67,9%)	64 (68,1%)	41 (73,2%)	24 (60%)	
Адъювантная химиотерапия					> 0,05
Да	59 (31,1%)	27 (28,7%)	17 (30,3%)	15 (37,5%)	
Нет	131 (68,9%)	67 (71,3%)	39 (69,7%)	25 (62,5%)	
Эндокринотерапия					> 0,05
Да	168 (88,4%)	82 (87,3%)	50 (89,3%)	36 (90%)	
Нет	22 (11,6%)	12 (12,7%)	6 (10,7%)	4 (10%)	

* Сравнение между группами радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с реконструкцией по сравнению группой ОСЛ, при отсутствии достоверных различий указывалось значение $p > 0,05$.

ток. Нами не было выявлено значимого дисбаланса между группами исследования с точки зрения иммунофенотипических характеристик злокачественных новообразований включенных пациенток. Отметим, что у всех больных в группе органосохраняющего лечения была проведена оценка состояния краев резекции опухоли, у 56 (100%) пациенток констатировано отсутствие опухолевого роста во всех краях резекции.

Обращает на себя внимание, что в группах пациенток, которым была выполнена радикальная мастэктомия (±реконструкция удаленной молочной железы) чаще встречались опухоли, соответствующие Т3 и Т4 — по сравнению с группой органосохраняющего лечения ($p=0,03$ для сравнения группы органосохраняющего лечения и радикальных мастэктомий), однако в целом различия в частоте встречаемости III и I–II стадий заболевания между вышеуказанными группами не имели статистической достоверности ($p=0,125$). Этот факт и отсутствие статистически значимого дисбаланса с точки зрения других факторов прогноза позволяет сделать вывод, что сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам.

В группе органосохраняющего лечения адъювантная лучевая терапия была проведена у значительно большего количества пациенток ($p=0,0001$), что объясняется стандартной практикой её назначения после таких вмешательств. У 1 пациентки в группе резекции молочной железы адъювантная лучевая терапия не была проведена, несмотря на наличие показаний к её назначению, по причине категорического отказа пациентки. Адъювантная химиотерапия была проведена 59 (31,1%) больным, неоадъювантная химиотерапия — 62 (32,1%). В этой работе анализ схем проведенной химиотерапии и ее непосредственной эффективности (для неоадъювантных режимов) мы не проводили. Медиана длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 72 (от 7 до 116) мес.

Качество жизни пациенток, принимавших участие в исследовании, оценивалось с помощью шкал EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 [12,13]. С учетом характера данного исследования сбор данных о качестве жизни пациенток был проведен одномоментно, через 12 и более месяцев после выполнения хирургического лечения. Данный срок был выбран в связи с тем, что другие авторы продемонстрировали устойчивость различий в показателях качества жизни пациенток с РМЖ через ≥ 1 год с момента проведения хирургического лечения [14,15].

Результаты: была проведена оценка качества жизни пациенток в зависимости от вида хирургического лечения (органосохраняющее лечение против радикальной мастэктомии, радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы против только радикальной мастэктомии). Прямое сравнение качества жизни пациенток в группах органосохраняющего лечения и радикальной мастэктомии не проводилось в силу того, что это привело бы к существенной разнице в результатах.

Таблица 2. Сбор данных о качестве жизни пациенток

Группа	Статус пациентки		
	Живы		Умерли
	Заполнен опросник	Не заполнен опросник	
Мастэктомия (n = 94)	67 (71,3%)	13 (13,8%)	14 (14,9%)
Мастэктомия + реконструкция (n = 40)	36 (90%)	2 (5%)	2 (5%)
Органосохраняющее лечение (n = 56)	44 (78,6%)	4 (7,1%)	8 (14,3%)
Всего (n = 190)	147 (77,3%)	19 (10%)	24 (12,7%)

Контакт с пациентками с целью оценки качества жизни осуществлялся в ходе рутинных визитов в центр или при помощи телефонного звонка. Суммарно сбор данных по качеству жизни был успешно проведен у 147 (77,3%) пациенток из 190 больных, составивших популяцию данного исследования. В табл. 2 суммирована информация о процессе сбора данных о качестве жизни пациенток. У 43 больных (22,7%) информации о качестве жизни не было получено в силу различных причин. Наиболее частыми причинами невозможности получения данных о текущем качестве жизни были:

- Невозможность телефонного контакта с пациенткой — 7 (16,3%);
- Отказ пациенток от визита в центр в силу различных причин — 15 (34,8%);
- Невозможность контакта с пациенткой по причине её смерти — 24 (55,8%);

Таким образом, в группе радикальной мастэктомии опросники по оценке качества жизни успешно заполнили 67 (71,3%) пациенток, в группе радикальной мастэктомии и реконструкции — 36 (90,0%) пациенток, в группе органосохраняющего лечения — 44 (78,6%) пациенток. Все больные, принявшие участие в исследовании, заполнили опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Оценка результатов проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями EORTC по изучению качества жизни пациенток [12].

Результаты анализа опросных листов представлены в табл. 3 (данные по опроснику EORTC QLQ-C30) и табл. 4 (данные по опроснику EORTC QLQ-BR23).

Как видно из данных, представленных в табл. 3 и 4, выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом росте РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь — с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния ($p < 0,05$). Не отмечается достоверных различий между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мере увеличения продолжительности жизни пациенток с различными биологическими подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы,

Оригинальные статьи. Собственные исследования

связанные не только непосредственно со спасением жизней пациенток путем эрадикации злокачественной опухоли, но и поддержанием высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения. Не вызывает сомнений, что разные варианты хирургического лечения могут оказывать различное влияние на качество жизни онкологических пациенток. К сожалению, в доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, посвященных целенаправленному изучению данной проблемы у больных с мультицентрическим РМЖ, вследствие этого мы решили проанализировать работы, проведенные в популяции пациенток с унифокальными формами РМЖ, предполагая, что, по крайней мере, для групп радикальной мастэктомии или мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы фактор мультицентричности не будет иметь определяющего влияния на качество жизни пациенток.

Howes B. et al. в 2016 году опубликовали результаты исследования, посвященного оценке качества жизни па-

циенток с РМЖ, прошедших органосохраняющее лечение или радикальную мастэктомию в сочетании с реконструкцией молочной железы или без нее. В исследование было включено 400 пациенток. Для оценки качества жизни были использованы опросные листы BREAST-Q. В данном исследовании больные, которым были выполнены реконструктивные вмешательства, характеризовались наилучшими показателями качества жизни с точки зрения удовлетворенности своим внешним видом и сексуальной жизнью по сравнению с пациентками, которым были выполнены органосохраняющие вмешательства или радикальная мастэктомия. В то же время, пациентки после органосохраняющих вмешательств имели лучшие показатели качества жизни по сравнению с группой радикальной мастэктомии с точки зрения удовлетворенности больных своим внешним видом ($p < 0,001$) [16].

Shi H. et al. в 2011 году опубликовали результаты проспективного исследования, посвященного изучению качества жизни пациенток после различных видов хирургического лечения по поводу рака молочной железы. Для оценки результатов лечения были использованы опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. В исследование было включено 132 пациентки. Авторами работы был выявлен дисбаланс между группами исследования по возрасту ($p = 0,01$) и стадии опухолевого процесса ($p = 0,03$) [17].

Таблица 3. Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-C30 в зависимости от вида хирургического лечения

	РМЭ	РМЭ + рек.	ОСЛ	p*
Шкала оценки функционального состояния пациенток				
Общее состояние	68,9 (2,2)	72,1 (3,2)	74,5 (3,4)	< 0,05
Физическое состояние	80,1 (2,4)	82,1 (2,7)	81,8 (2,9)	> 0,05
Ролевая функция	85,0 (2,5)	87,1 (2,6)	86,3 (3,0)	> 0,05
Эмоциональное состояние	75,2 (3,0)	80,7 (2,8)	81,2 (2,8)	< 0,05
Когнитивная функция	82,2 (3,1)	79,9 (2,1)	80,1 (3,2)	> 0,05
Социальная функция	78,2 (2,5)	79,1 (3,4)	83,5 (2,9)	> 0,05 ¹
				< 0,05 ²
Шкала оценки выраженности симптомов				
Общая слабость	24,3 (3,4)	24,0 (3,0)	24,8 (3,3)	> 0,05
Тошнота/рвота	3,2 (2,1)	3,7 (2,5)	3,2 (2,0)	> 0,05
Боль	10,5 (2,2)	12,1 (2,9)	11,2 (2,4)	> 0,05
Одышка	12,1 (2,8)	12,0 (2,2)	11,0 (2,5)	> 0,05
Бессонница	14,9 (3,1)	15,5 (3,0)	15,7 (3,3)	> 0,05
Потеря аппетита	6,1 (2,3)	6,4 (2,6)	6,5 (2,0)	> 0,05
Запоры	15,1 (2,5)	15,8 (3,1)	16,7 (3,0)	> 0,05
Диарея	5,2 (2,1)	5,7 (2,5)	6,0 (2,1)	> 0,05
Финансовые трудности	14,7 (3,1)	13,8 (2,7)	14,2 (2,6)	> 0,05

РМЭ — радикальная мастэктомия, РМЭ + рек. — радикальная мастэктомия + реконструкция, ОСЛ — органосохраняющее лечение;

* Значение p указывалось для обоих сравнений (1 — радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы против только радикальной мастэктомии, 2 — органосохраняющее лечение против радикальной мастэктомии), если значимые различия были получены только при одном сравнении указывалось два значения p .

Таблица 4. Оценка показателей опросного листа EORTC QLQ-BR23 в зависимости от вида хирургического лечения

	РМЭ	РМЭ + рек.	ОСЛ	Р*
Шкала оценки функционального состояния пациенток				
Восприятие своего тела	55,5 (3,3)	61,1 (2,9)	80,9 (3,2)	$< 0,01$
Сексуальная функция	74,2 (2,2)	76,1 (3,1)	75,5 (3,3)	$> 0,05$
Удовольствие от половой жизни	68,4 (2,0)	69,2 (2,5)	68,2 (2,4)	$> 0,05$
Восприятие будущего	44,0 (2,8)	43,4 (3,0)	42,1 (3,1)	$> 0,05$
Шкала оценки выраженности симптомов				
Побочные эффекты системной терапии	19,1 (1,8)	18,7 (2,1)	19,8 (2,0)	$> 0,05$
Со стороны молочной железы	11,3 (2,7)	10,5 (2,5)	9,0 (3,0)	$> 0,05$
Со стороны верхней конечности	25,7 (3,0)	14,1 (2,9)	13,2 (3,3)	$< 0,01$
Расстройство из-за алопеции	27,6 (2,3)	28,1 (3,2)	27,3 (2,7)	$> 0,05$

РМЭ — радикальная мастэктомия, РМЭ + рек. — радикальная мастэктомия + реконструкция, ОСЛ — органосохраняющее лечение;

* Значение p указывалось для обоих сравнений (радикальная мастэктомия + реконструкция молочной железы против только радикальной мастэктомии, органосохраняющее лечение против радикальной мастэктомии); если значимые различия были получены только при одном сравнении, указывались два значения p .

Szutowicz-Wydra B. et al. в 2016 году опубликовали результаты исследования, посвященного изучению качества жизни больных после различных видов хирургического лечения по поводу РМЖ. Для оценки результатов лечения были использованы опросные листы EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Авторами не было выявлено значимых различий между группами исследования с точки зрения качества жизни пациенток, однако была зафиксирована тенденция к улучшению восприятия своего тела пациентками после органосохраняющих вмешательств [18].

Janz N. et al. в 2005 году опубликовали результаты исследования с аналогичным дизайном ($n = 1348$). При сравнении органосохраняющих вмешательств и радикальной мастэктомии авторами были выявлены клинически и статистически значимые различия в виде улучшения показателей восприятия пациентками собственного тела (82 пункта по сравнению с 75 пунктами, $p < 0,001$), в то же время было отмечено некоторое ухудшение показателей с точки зрения социального функционирования (78 и 85 пунктов, $p < 0,001$). При сравнении группы радикальной мастэктомии и радикальной резекции были получены противоречивые результаты — выявлено некоторое ухудшения восприятия пациентками внешнего вида собственного тела (68 и 75 пунктов, $p < 0,001$) и социального функционирования (76 и 85 пунктов, $p < 0,001$) [19].

Heneghan H. et al. в 2011 году опубликовали работу, посвященную сравнительной оценке качества жизни пациенток после мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы или после органосохраняющих вмешательств. В исследование было включено 339 пациенток, 179 больным была выполнена мастэктомия с реконструкцией, 160 — органосохраняющее лечение. Для оценки качества жизни был использован опросный лист EORTC QLQ-B23. Достоверных различий между группой мастэктомии с реконструкцией и органосохраняющего лечения с точки зрения шкалы симптомов ($13,8 \pm 12,0$ и $14,1 \pm 11,4$, соответственно, $p = 0,852$), шкалы общего самочувствия ($76,3 \pm 18,5$ и $77,1 \pm 19,9$, $p = 0,797$) отмечено не было, при этом была выявлена некоторая тенденция к улучшению по шкале общего состояния на фоне выполнения органосохраняющих вмешательств — $78,1 (\pm 13,4)$ и $80,2 (\pm 12,6)$, соответственно ($p = 0,083$) [20].

В 2020 году Zehra S. et al. опубликовали результаты мета-анализа 16 исследований (далее обозначается ин-

дексом k), посвященных сравнению качества жизни пациенток после выполнения различных видов хирургического лечения по поводу рака молочной железы. В рамках изучаемых исследований 1458 пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия, 1474 пациенткам — радикальная мастэктомия в сочетании с реконструкцией молочной железы, 2612 пациенткам — органосохраняющее лечение по поводу рака молочной железы [21].

Авторами мета-анализа было продемонстрировано, что выполнение радикальной мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы ассоциировано со значительным улучшением качества жизни со стороны общих показателей физического здоровья ($k = 12$; размер эффекта — 0,14; 95% ДИ 0,04–0,24) и восприятия пациентками внешнего вида своего тела ($k = 12$; размер эффекта — 0,50; 95% ДИ 0,10–0,89) по сравнению с выполнением только радикальной мастэктомии/С точки зрения социальных аспектов жизни ($k = 13$; размер эффекта — 0,15; 95% ДИ 0,07–0,37), эмоционального состояния ($k = 13$; размер эффекта — -0,08; 95% ДИ 0,41–0,25) и сексуальной жизни ($k = 11$; размер эффекта — 0,28; 95% ДИ 0,02–0,57) группы были сопоставимы. При сравнении влияния на показатели качества жизни органосохраняющих вмешательств и радикальной мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы каких-либо достоверных различий в результатах лечения выявлено не было, хотя зарегистрирована стойкая тенденция к снижению эмоционального состояния пациенток после реконструктивных операций ($k = 9$; размер эффекта — -0,53; 95% ДИ -1,10–0,04; $p = 0,06$) [21].

Однако во всех перечисленных работах отдельно качество жизни больных с мультицентрической формой рака молочной железы не рассматривалось. В связи с этим проведенный нами анализ представляется достаточно интересным. Важно отметить, что полученные нами результаты коррелируют с качеством жизни пациенток с унифокальным ростом опухоли в молочной железе, что позволяет рассматривать мастэктомию без реконструкции как операцию отчаяния у больных с мультицентрическим РМЖ.

Таким образом, выполнение органосохраняющих и реконструктивных вмешательств является крайне важным направлением при лечении пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста РМЖ, так как использование этих подходов обеспечивает наилучшие показатели качества жизни онкологических пациенток.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, Заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 15, 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

Лэ Чжан, Аспирант кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Владимир А. Соболевский, д. м. н., проф., заведующий отделением реконструктивной и пластической онкохирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Оригинальные статьи. Собственные исследования

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

Рамиз К. Валиев, к. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 13, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

Виктория А. Амосова, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-21-28

For citation: Petrovsky A. V., Chgan L., Sobolevsky V. A., Krokhina O. V., Valiev R. K., Nechushkin M. I., Amosova V. A. Quality of life in patients with multicentric breast cancer. *Malignant Tumours*. 2020;10 (1): 21–28 (In Russ)

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTICENTRIC BREAST CANCER

A. V. Petrovsky^{1,2}, L. Chgan², V. A. Sobolevsky¹, O. V. Krokhina¹, R. K. Valiev¹, M. I. Nechushkin¹, V. A. Amosova¹

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

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

Abstract: One of the main issues in the treatment of multicentric breast cancer (BC) is to choose the type of surgery (paying attention to the tendency to reduce the volume of surgical interventions). Many studies have demonstrated an adverse effect of this form of BC on long-term survival outcomes (increased risk of recurrence, decreased overall survival rates, etc.). However, none of the studies examined the effect of surgery extent on the quality of life of these patients.

Objective. To assess the effect of the surgery type on the quality of life of patients with multicentric BC.

Materials and methods. 190 patients were included in the study. The median follow-up was 72 (7–116) months. Age ranged from 27 to 76 years. The majority of patients (150 women, 78.9%) had luminal HER2-negative tumors, while «aggressive» (HER2-overexpressing, triple negative) subtypes were detected in 40 (21.1%) of them. 134 patients underwent radical mastectomy (40 of which also had immediate breast reconstruction), 56 received breast-conserving surgery. Statistically significant differences were not observed among stages III and I–II BC ($p = 0.125$). The quality of life was assessed with the use of EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 scales at ≥ 12 months after performing surgical treatment.

Results. The quality of life was assessed depending on the type of surgical intervention. The patients after breast-conserving surgery and immediate breast reconstruction demonstrated a significant advantage, primarily in the general perception of one's own health ($p < 0.05$) and emotional status ($p < 0.05$). Also, there were no significant differences in quality of life between the groups of patients after breast-conserving surgery and immediate breast reconstruction.

Conclusion. Due to the increase in the life expectancy of breast cancer patients, the issues of maintaining a high quality of life are becoming increasingly important. From this point of view, performing breast-conserving and reconstructive surgeries is preferable for patients with multicentric BC.

Key words: breast cancer, multicentric BC, quality of life.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexandr V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Education, Research Center Chief of Breast Cancer Department, N. N. Blokhin National Cancer Research Center Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia

Le Chgan, Student, Oncology Department, I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia

Vladimir A. Sobolevsky, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Oncologic Surgery, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olga V. Krokhina, MD, PhD, Leading Research Scientist Reconstructive Surgery Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ramiz K. Valiev, MD, PhD, Chief of Surgery Department № 13, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Researcher in Radiation Therapy Radiosurgery, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aleksey A. Rumyantsev, Research Scientist Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russia

Victoriya A. Amosova, Postgraduate Student Breast Cancer Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Каприн А. Д., В. В. Старинский В. В., Петрова Г. В. 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.
2. Каприн А. Д., В. В. Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — илл. — 236 с.
3. Coombs N. J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? / N. J. Coombs, J. Boyages // Journal of Clinical Oncology.— 2005.— Vol. 23.— № 30.— P. 7497–7502.
4. Egan R. L. Multicentric breast carcinomas: Clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival / R. L. Egan // Cancer.— 1982.— Vol. 49.— № 6.— P. 1123–1130.
5. Fang M. Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Fang, X. Zhang, H. Zhang, et al. // Breast Care.— 2019.— Vol. 14.— № 4.— P. 188–193.
6. Houssami N. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer / N. Houssami, S. Ciatto, P. Macaskill, et al. // Journal of Clinical Oncology.— 2008.— Vol. 26.— № 19.— P. 3248–3258.
7. Lagios M. D. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial multicentric breast carcinoma subgross and radiographic examination / M. D. Lagios // Cancer.— 1977.— Vol. 40.— № 4.— P. 1726–1734.
8. Rosen P. P. «Residual» mammary carcinoma following simulated partial mastectomy / P. P. Rosen, A. A. Fracchia, J. A. Urban, et al. // Cancer.— 1975.— Vol. 35.— № 3.— P. 739–747.
9. Lim W. Breast Conserving Surgery for Multifocal Breast Cancer: / W. Lim, E.-H. Park, S.-L. Choi, et al. // Annals of Surgery.— 2009.— Vol. 249.— № 1.— P. 87–90.
10. Neri A. «Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases» / A. Neri, D. Marrelli, T. Megha, et al. // BMC Surgery.— 2015.— Vol. 15.— № 1.
11. Joergensen L. E. Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996–2001 / L. E. Joergensen, K. A. Gunnarsdottir, C. Lanng, et al. // The Breast.— 2008.— Vol. 17.— № 6.— P. 587–591.
12. Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. EORTC Study Group on Quality of Life. Brussels, 1995.
13. Sprangers, M. A. G., Groenvold, M., Arraras, J. I., et al. (1996). the EORTC breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. J Clin Oncol / 1996 Oct;14 (10):2756–68. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
14. Arndt V. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study / V. Arndt, C. Stegmaier, H. Ziegler, et al. // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.— 2008.— Vol. 134.— № 12.— P. 1311–1318.
15. Engel J. Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: Results of a 5-Year Prospective Study / J. Engel, J. Kerr, A. Schlesinger-Raab, et al. // The Breast Journal.— 2004.— Vol. 10.— № 3.— P. 223–231.

Оригинальные статьи. Собственные исследования

16. Howes B. H. L. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study / B. H. L. Howes, D. I. Watson, C. Xu, et al. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*.— 2016.— Vol. 69.— № 9.— P. 1184–1191.
17. Shi H. Y. Two-year quality of life after breast cancer surgery: A comparison of three surgical procedures / H. Y. Shi, Y. H. Uen, L. C. Yen, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*.— 2011.— Vol. 37.— № 8.— P. 695–702.
18. Szutowicz-Wydra B. Same Quality of Life for Polish Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy and Breast Reconstruction or Breast-Conserving Therapy. / B. Szutowicz-Wydra, J. Wydra, W. Kruszewski, et al.— 2016.— Vol. 88.— № 5.— P. 264–269.
19. Janz N. K. Population-based study of the relationship of treatment and sociodemographics on quality of life for early stage breast cancer / N. K. Janz, M. Mujahid, P. M. Lantz, et al. // *Quality of Life Research*.— 2005.— Vol. 14.— № 6.— P. 1467–1479.
20. Heneghan H. M. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy — A comparison with patients undergoing breast conserving surgery / H. M. Heneghan, R. S. Prichard, R. Lyons, et al. // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*.— 2011.— Vol. 37.— № 11.— P. 937–943.
21. Zehra S. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / S. Zehra, F. Doyle, M. Barry, et al. // *Breast Cancer*.— 2020.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-29-34

Цитирование: Спирина Л.В., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю. Влияние неоадъювантной терапии на экспрессию молекулярных маркеров в ткани желудка. Злокачественные опухоли. 2020;10(1): 29–34

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ТКАНИ ЖЕЛУДКА

Л.В. Спирина^{1,2}, А.В. Августинович¹, С.Г. Афанасьев¹, М.Ю. Волков¹

1. Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

2. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Резюме: Рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований. Известно, что его патогенез представляет собой многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений. Среди ведущих механизмов выделяют нарушение регуляции важнейших сигнальных путей клетки, что определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК, апоптоза и ведет к развитию злокачественной опухоли.

Цель работы: исследование экспрессии компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути и AMPK в ткани опухоли у больных раком желудка на фоне химиотерапии по схеме FLOT.

Материалы и методы. В исследование было включено 24 больных раком желудка. Пациенты получали комбинированное лечение, включающее неоадъювантную химиотерапию по схеме FLOT, хирургическое вмешательство. Материалом исследования была нормальная и опухолевая ткань, полученная при проведении диагностической гастроскопии у пациентов. Уровень мРНК изучаемых показателей определялся методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и их обсуждение. Значимые изменения происходили при исследовании уровня показателей после лечения. Отмечено, что на фоне неоадъювантной терапии происходит снижение экспрессии 4EBP1 в 2,2 раза по сравнению с его уровнем до начала лечения. При этом эффект лечения был связан с комплексом показателей, позволяющих предсказывать его еще до начала комбинированной терапии. Отмечено снижение экспрессии 4EBP, mTOR и AMPK по мере уменьшения эффекта терапии в группах пациентов с полной регрессией, частичной регрессией, стабилизацией и прогрессированием заболевания.

Заключение. Снижение экспрессии 4EBP1 выявлено в ткани рака желудка под влиянием неоадъювантной терапии. Молекулярные маркеры, способные предсказывать развитие резистентности к противоопухолевой терапии, связаны с особенностями АКТ/mTOR сигнального пути. Изначально высокая экспрессия AMPK, mTOR и 4EBP1 является ключевым событием, опосредующим развитие эффекта неоадъювантной терапии при раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, молекулярные маркеры, неоадъювантная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований. Известно, что его патогенез представляет собой многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений [1]. Среди ведущих механизмов выделяют дисрегуляцию важнейших сигнальных путей клетки, что определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК, апоптоза и ведет к развитию опухоли [2,3].

Белковый и энергетический обмен являются ключевыми механизмами, определяющими жизнеспособность клетки, в том числе и опухолевой, и связаны с 5'АМФ-ак-

тивируемой протеинкиназой (AMPK) и серин/треониновой протеинкиназой mTOR [3,4]. Выявлены неоднозначные данные о роли AMPK в онкогенезе. Известно, что активация данной протеинкиназы может сопровождаться развитием противоопухолевого эффекта [5]. Также имеются сведения, что AMPK связана с развитием резистентности к химиотерапевтическому лечению при РЖ [6]. Роль киназы mTOR в онкогенезе разнообразна. Она интегрирует различные сигнальные пути, в том числе АКТ/mTOR, которые активируются под влиянием ростовых факторов и митогенов [7].

Среди молекулярных механизмов развития РЖ сигнальный путь АКТ/mTOR занимает особое значение. Стоит отметить, что он представляет собой универсальный внутриклеточный каскад, влияющим на все процессы

Оригинальные статьи. Собственные исследования

онкогенеза [2,8]. Показано, что в ткани опухоли желудка наблюдается увеличение экспрессии всех компонентов данного каскада, за исключением mTOR и AKT, уровни которых снижались на фоне роста фосфатазы PTEN [9].

В настоящее время имеются скудные сведения о маркерах, способных предсказывать эффект неоадъювантной терапии при РЖ. В частности, известно, что уровень экспрессии гена AKT может прогнозировать эффект химиотерапии при РЖ [10,11]. Полагают, что в этом участвует комплекс молекулярных показателей, например, компоненты AKT/mTOR сигнального каскада [12,13], формирующие чувствительность к лечению и непосредственно связанные с аутофагией [6].

Полагают, что изменение изучаемых молекулярных маркеров представляют собой наиболее универсальный подход для оценки эффективности терапии опухолей различного происхождения [13]. Известно, что эффект химиотерапии на основе 5-фторурацила и цисплатина связан с изменением экспрессионных профилей компонентов внутриклеточных сигнальных каскадов и маркеров аутофагии [8, 14]. В целом влияние неоадъювантной терапии на экспрессию компонентов AKT/m-TOR сигнального пути и AMPK не изучена.

ЦЕЛЬ

Цель работы заключалась в исследовании экспрессии компонентов AKT/m-TOR сигнального пути и AMPK в ткани опухоли у больных РЖ на фоне химиотерапии по схеме FLOT.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 24 больных раком желудка, получавших 3 курса химиотерапии по схеме FLOT (доцетаксел-50 мг/м², в/в, капельно 1 день, оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1-день, фолиат кальция (лейковорин) 200 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1-й, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в 46–48-часовая инфузия в 1-й день. Оценка эффективности комбинированного лечения больных местнораспространённым РЖ проводилась по шкале RECIST. Полная регрессия отмечена у 3 пациентов, частичная регрессия опухоли была выявлена у 6 пациентов, стабилизация — у 11 и прогрессирование — у 4. Материалом исследования была нормальная и опухолевая ткань, полученная при проведении диагностической гастроскопии у пациентов после оперативного лечения; образцы после забора замораживались и хранились при t-800С.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.) Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

ВЫДЕЛЕНИЕ РНК

РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5,6–7,8.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР С ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПЦИЕЙ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК.

4E-BP1: F 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT-3',
R 5'-TTCCCAAGCACATCAACCT-3';

AKT1: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA-3',
R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3';

C-RAF: F 5'-TGGTGTGCTCCTGCTCCCT-3',
R 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT-3';

GSK3b: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA-3',
R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3';

70S kinase alpha: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3',
R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT-3';

m-TOR: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3',
R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3';

PDK1: F 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA-3',
R 5'-CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3';

VHL: F 5'-GGCAGGCGAATCTCTTGA-3',
R 5'-CTATTTCTTTACTCAGCACCATT-3';

AMPK: F 5'-AAGATGTCCATTGGATGCACT-3',
R 5'-TGAGGTGTTGAGGAACCAGAT-3';

GAPDH: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3',
R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °С, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °С, 10 сек и 2 шаг 20 сек — при температуре 60 °С. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по $2\Delta\Delta C_t$ по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Ме (Q1; Q3). Значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни, при исследовании более 2 групп использовали непараметрический дисперсионный анализ (Kruskal–Wallis test, Median Test). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ранее проведенных исследованиях отмечены изменения экспрессии АКТ/mTOR сигнального каскада, связанные с распространенностью РЖ. Отмечено увеличение экспрессии всех компонентов данного каскада, за исключением mTOR и АКТ, которые снижались на фоне роста фосфатазы PTEN [9].

При исследовании уровня показателей после проведенной неоадъювантной терапии выявлено снижение экспрессии 4EBP1 в 2,2 раза в ткани опухоли.

Отмечены ассоциации между молекулярными параметрами в опухоли, характеризующие биологическое поведение опухоли. Так, выявлены многочисленные корреляции между киназой AMPK, PTEN ($r = 0,39$; $p < 0,05$), mTOR ($r = 0,37$, $p < 0,05$), 70S 6 киназой ($r = 0,54$; $p < 0,05$). При этом экспрессия киназы c-RAF имела ассоциацию с PDK ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а 70S 6 киназа имела отрицательную ассоциацию с АКТ ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние неоадъювантной терапии на экспрессию компонентов АКТ/mTOR сигнального пути и AMPK опухоли желудка

Показатель, Усл. Ед.	До лечения	После лечения
PDK	1,54 (0,35; 6,89)	1,25 (0,06; 9,49)
АКТ	0,99 (0,21; 2,21)	1,95 (1,58; 76,00)
c-RAF	6,77 (1,27; 29,60)	15,07 (6,57; 120,76)
GSK-3 β	1,95 (0,30; 16,84)	1,12 (0,02; 2,29)
PTEN	2,13 (0,20; 9,78)	7,18 (0,00; 29,82)
mTOR	0,99 (0,19; 1,62)	4,74 (0,15; 6,83)
4EBP1	3,1 (0,45; 56,87)	1,41 (0,48; 15,62) *
70S 6 киназа	3,92 (0,54; 15,40)	8,02 (0,26; 32,66)
AMPK	1,45 (0,11; 7,95)	11,10 (0,07; 65,38)

Примечание: * — значимость различий по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$;

При исследовании изучаемых показателей в зависимости от эффекта лечения отмечено изменение экспрессии 4EBP, mTOR, AMPK по мере уменьшения эффекта терапии в группах пациентов с полной регрессией, частичной регрессией, стабилизацией и прогрессированием заболевания (табл. 2). Наиболее высокий уровень мРНК показателей представлен у пациентов с полной регрессией.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования показано влияние неоадъювантной терапии на молекулярные маркеры при раке желудка. Известно, что уровень mTOR ассоциирован с экспрессией его субстратов — 70S 6 киназы и 4EBP1 и AMPK [4]. Так, снижение экспрессии гена 4EBP1 является отражением эффекта противоопухолевой терапии при изменении уровня мРНК гена mTOR. При этом существующие взаимодействия между молекулярными маркерами, вероятно, опосредуют биологические особенности опухоли, которые и определяют развитие инвазивного потенциала опухоли.

При проведении корреляционного анализа были выявлены ассоциации между изучаемыми молекулярными маркерами, свидетельствующие о влиянии AMPK на состояние основных компонентов изучаемого внутриклеточного каскада. Известно, что активация AMPK может сопровождаться фосфорилированием mTOR, p70S6K и 4E-BP1, способствуя снижению интенсивности основных процессов онкогенеза в культуре клеток РЖ [5]. Также выявлено, что развитие резистентности при РЖ связано с активацией AMPK и ингибированием компонентов АКТ/mTOR сигнального каскада [6,14].

В настоящее время имеются единичные неоднозначные сведения о связи молекулярных маркеров с эффектом неоадъювантной терапии. Полагают, что резистентность к лечению связана с развитием аутофагии, что происходит с участием основных компонентов внутриклеточных сигнальных каскадов [3]. В проведенном исследовании выявлено, что экспрессия 4EBP1, AMPK и mTOR связана с эффективностью проведенной химиотерапии. Показано, что изначально высокие уровни экспрессии 4EBP, mTOR, AMPK ассоциированы с регрессией опухоли и ее чувствительностью к неоадъювантной терапии. Вероятно, это объясняется их ролью в формировании биологического поведения опухоли, что подтверждается ранее представленными данными [5,6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоадъювантная терапия при РЖ влияет на уровень экспрессии гена 4EBP1 в опухоли. Выявлены молекулярные маркеры, ассоциированные с эффектом лечения и развитием резистентности. Высокая экспрессия AMPK, mTOR и 4EBP1 в опухоли до начала лечения опосредует эффект при комбинированной терапии РЖ и связана с регрессией опухоли.

Оригинальные статьи. Собственные исследования

Таблица 2. Экспрессия компонентов АКТ/мTOR сигнального пути и АМРК в ткани опухоли желудка до лечения в зависимости от эффективности терапии

Показатель, Усл. ЕД.	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
PDK	0,07 (0,06; 0,09)	0,86 (0,01; 5,17)	3,15 (0,30; 7,11)	14,18 (1,64; 25,72)
	Kruskal–Wallis test: p > 0,05; Median Test: p > 0,05			
АКТ	0,10 (0,10; 0,15)	0,99 (0,61; 1,06)	0,89 (0,03; 38,59)	0,74 (0,07; 1,42)
	Kruskal–Wallis test: p > 0,05; Median Test: p > 0,05			
c-RAF	17,25 (15,5; 17,8)	6,77 (1,27; 32,20)	16,32 (0,05; 133,77)	2,70 (0,69; 4,72)
	Kruskal–Wallis test: p > 0,05; Median Test: p > 0,05			
GSK-3β	18,20 (18,30; 18,6)	1,95 (0,14; 2,19)	10,54 (0,72; 36,43)	0,64 (0,16; 1,13)
PTEN	5,56 (5,57; 5,80)	8,28 (0,20; 8,52)	2,20 (0,04; 9,78)	22,57 (1,44; 43,71)
	Kruskal–Wallis test: p > 0,05; Median Test: p > 0,05			
mTOR	12,2 (12,30; 12,50)	0,99 (0,64; 5,70)	0,24 (0,19; 1,60)	0,75 (0,22; 1,28)
	Kruskal–Wallis test: p < 0,05; Median Test: p < 0,05			
4EBP1	400,00 (200,00; 450,00)	1,24 (0,42; 4,56)	1,88 (0,45; 56,89)	76,9 (0,52; 153,28)
	Kruskal–Wallis test: p < 0,05; Median Test: p < 0,05			
70s 6 киназа	6,90 (6,5; 6,8)	3,92 (0,54; 4,06)	3,54 (0,02; 15,40)	51,88 (43,41; 60,35)
	Kruskal–Wallis test: p > 0,05; Median Test: p > 0,05			
АМРК	11,45 (10,45; 14,50)	1,45 (0,11; 9,25)	1,30 (0,01; 4,06)	5,36 (2,77; 7,95)
	Kruskal–Wallis test: p < 0,05; Median Test: p < 0,05			

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила В. Спирина, д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия, e-mail: spirinalvl@mail.ru

Александра В. Августинович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия, e-mail: aov862@yandex.ru

Сергей Г. Афанасьев, д. м. н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия, e-mail: afanasievsg@oncology.tomsk.ru

Максим Ю. Волков, к. м. н., врач отделения абдоминальной онкологии «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия, e-mail: dok75-75@mail.ru



DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-29-34

For citation: Spirina L. V., Avgustinovich A. V., Afanasiev S. G., Volkov M. Yu. Influence of neoadjuvant therapy on the expression of molecular markers in gastric cancer tissue. Malignant Tumours. 2020; 10(1): 29–34 (In Russ)

INFLUENCE OF NEOADJUVANT THERAPY ON THE EXPRESSION OF MOLECULAR MARKERS IN GASTRIC CANCER

L. V. Spirina^{1,2}, A. V. Avgustinovich¹, S. G. Afanasiev¹, M. Yu. Volkov¹

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

2. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Resume: Introduction. Gastric cancer remains the leading cause of death from malignant neoplasms. Its pathogenesis is known to be a multistage and heterogeneous process with a wide range of genetic changes. Among the leading mechanisms, the dysregulation of the most important signaling cell pathways is distinguished, which determines the disruption of

the cell cycle, cell differentiation, DNA repair, and apoptosis processes and leads to the development of gastric cancer. This work aimed to study the expression of the AKT/mTOR and AMPK signaling pathway components after the FLOT chemotherapy in patients with gastric cancer.

Material and methods. The study includes 24 patients with gastric cancer. The patients received combined treatment, including neoadjuvant chemotherapy (FLOT) and surgical resection of the stomach. Specimen contained normal and tumor tissues obtained during diagnostic gastroscopy of patients. The mRNA level of the studied parameters was determined by real-time PCR.

Results. Significant changes occurred when examining the level of indicators after treatment. Against the background of non-adjuvant therapy, there was a decrease in 4EBP1 expression by 2.2 times compared to its level before surgery.

The effect of the treatment was associated with a set of indicators. They allow predicting the impact of therapy. There was a decrease in the expression of 4EBP, mTOR, and AMPK as the effect of treatment decreased in groups of patients with complete regression, partial regression, stabilization and progression of the disease.

Conclusion. A decrease in 4EBP1 expression was found in gastric cancer tissue under the influence of neoadjuvant therapy. Molecular markers that can predict the development of resistance to antitumor therapy are associated with the features of the AKT/mTOR signaling pathway. The initially high expression of AMPK, mTOR, and 4EBP1 is a key event mediating the development of the neoadjuvant therapy effect in gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, molecular markers, neoadjuvant therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Liudmila V. Spirina, MD, PhD, DSc, Leader Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, e-mail: spirinalvl@mail.ru

Aleksandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Leader Researcher, Department of Abdominal Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: aov862@yandex.ru

Sergey G. Afanasiev, MD, PhD, DSc, Prof, Head of Department of Abdominal Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: afanasievsg@oncology.tomsk.ru

M. Yu. Volkov, MD, PhD, oncologist of Department of Abdominal Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: dok75-75@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee H-S, Oh SC, Shim J-J, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. Clin Cancer Res. 2017 26;10.1158 / 1078-0432. CCR-16-2211. doi: 10.1158 / 1078-0432. CCR-16-2211.
2. Ying J, Xu Q, Liu B, Zhang G, Chen L, Pan H. The expression of the PI3K / AKT / mTOR pathway in gastric cancer and its role in gastric cancer prognosis. Onco Targets Ther. 2015;8:2427-2433. Published 2015 Sep 1. doi:10.2147 / OTT. S88 592
3. Spirina LV, Avgustinovich AV, Afanas'ev SG, Cheremisina OV, Volkov MY, Choyznzonov EL, et al. Molecular Mechanism of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancers, the Role of Autophagy. Curr Drug Targets. 2020;21 (7):713-721. doi:10.2174 / 1 389 450 120 666 191 127 113 854
4. Yu Y, Hou L, Song H, Xu P, Sun Y, Wu K. Akt / AMPK / mTOR pathway was involved in the autophagy induced by vitamin E succinate in human gastric cancer SGC-7901 cells. Mol Cell Biochem. 2017;424 (1-2):173-183. doi:10.1007 / s11 010-016-2853-4
5. Luan M, Shi SS, Shi DB, Shi DB, Liu HT, Ma R. et al. TIPRL, a Novel Tumor Suppressor, Suppresses Cell Migration, and Invasion Through Regulating AMPK / mTOR Signaling Pathway in Gastric Cancer. Front Oncol. 2020;10:1062. Published 2020 Jul 3. doi:10.3389 / fonc. 2020.01 062
6. Park JB, Lee JS, Lee MS, Cha EY, Kim S, Sul JY. Corosolic acid reduces 5 FU chemoresistance in human gastric cancer cells by activating AMPK. Mol Med Rep. 2018;18 (3):2880-2888. doi:10.3892 / mmr. 2018.9244
7. Xiao F, Ouyang B, Zou J, Yang Y, Yi L, Yan H. Trim14 promotes autophagy and chemotherapy resistance of gastric cancer cells by regulating AMPK / mTOR pathway. Drug Dev Res. 2020;81 (5):544-550. doi:10.1002 / ddr. 21 650
8. Qi W, Zhang Q. Gene's co-expression network and experimental validation of molecular markers associated with the drug resistance of gastric cancer Biomark Med. 2020;10.2217 / bmm-2019-0504. doi:10.2217 / bmm-2019-0504

Оригинальные статьи. Собственные исследования

9. Спирина Л. В., Августинovich А. В., Афанасьев С. Г., Кондакова И. В., Волков М. Ю., Добродеев А. Ю. и др. АКТ / mTOR сигнальный каскад и экспрессия PD-1, PD-L1, PD-L2 при раке желудка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170. № 7. С. 91–95. [Spirina L. V., Avgustinovich A. V., Afanas'ev S. G., Kondakova I. V., Volkov M. Yu., Dobrodeev A. Yu., et al. AKT / mTOR signaling cascade and PD-1, PD-L1, PD-L2 expression gastric cancers. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020; 170 (7): 91–95. (Rus)]
10. Murakami D, Tsujitani S, Osaki T, Saito H, Katano K, Tatebe S, et al. Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy //Gastric Cancer. 2007;10 (1):45–51.
11. Tapia O, Riquelme I, Leal P, Sandoval S, Aedo S, Weber H, et al. The PI3K / AKT / mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance. Virchows Arch. 2014 Jul;465 (1):25–33. doi: 10.1007 / s00 428-014-1588-4.
12. Sasaki T, Kuniyasu H. Significance of AKT in gastric cancer (Review). Int J Oncol. 2014 Dec;45 (6):2187–92. doi: 10.3892 / ijo. 2014.2678.
13. Spirina LV, Kondakova IV, Tarasenko NV, Slonimskaya EM, Usynin EA, Gorbunov AK, et al. Targeting of the AKT / m-TOR Pathway: Biomarkers of Resistance to Cancer Therapy-- AKT / m-TOR Pathway and Resistance to Cancer Therapy. Chinese Journal of Lung Cancer. 2018; 21. (1):63–66.
14. Peng R, Chen Y, Wei L, Li G, Feng D, Liu S, Jiang R, et al. Resistance to FGFR1-targeted therapy leads to autophagy via TAK1 / AMPK activation in gastric cancer Gastric Cancer. 2020;10.1007 / s10 120-020-01 088-y. doi:10.1007 / s10 120-020-01088-y

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-35-40

Цитирование: Тонеев Е.А., Чарышкин А.Л., Деньгина Н.В., Жинов А.В., Мартынов А.А., Городнов С.В., Лазаревский М.М. Случай первичной меланомы желудка. Злокачественные опухоли. 2020;10(1) 35–40

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ ЖЕЛУДКА

Е.А. Тонеев^{1,2}, А.Л. Чарышкин², Н.В. Деньгина^{1,2}, А.В. Жинов¹, А.А. Мартынов¹, С.В. Городнов¹, М.М. Лазаревский¹

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

2. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Резюме: Первичная меланома желудка представляет собой чрезвычайно редкое заболевание. Меланома верхних отделов желудочно-кишечного тракта диагностируется, как правило, в виде метастаза из первичного очага на коже с частотой 1–4% случаев. В статье представлен клинический случай первичной меланомы желудка у пациентки, которая получила комплексное лечение в условиях ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска.

Ключевые слова: меланома желудка, гастрэктомия, торакоабдоминальная хирургия, диагностика меланомы.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта крайне редко могут развиваться в эктопированных зачатках меланобластных клеток нервного гребня [1]. Первое упоминание меланомы пищевода и желудка относится к 1906 году, встречаясь в описании Баура Э.Х. [2]. В настоящее время в мире зарегистрировано около 370 первичных случаев меланомы пищевода, что составляет 0,02–0,036 на 1 млн населения, а также 25 случаев с локализацией первичной меланомы в желудке, но при этом данных по частоте ее встречаемости в доступной литературе не представлено [3].

Подобная опухоль возникает, как правило, в участках, где присутствуют меланоциты (кожа, глаза, анальная область). Первичные меланомы желудка и пищевода встречаются крайне редко [4], заподозрить их достаточно трудно ввиду того, что нормальная слизистая оболочка желудка не имеет в своем составе меланоцитов.

В настоящее время разработаны теории происхождения первичной меланомы желудка и пищевода, согласно которым наиболее предположительна эктопия предшественников меланоцитов в эмбриональном периоде развития, а также возможная вероятность трансформации клеток APUD системы в меланоциты под воздействием факторов внешней среды [5].

Крайне редкая встречаемость данной патологии делает каждый случай её обнаружения уникальным, и нам хотелось бы представить собственный опыт диагностирования и лечения первичной меланомы желудка. По нашим данным, это первое клиническое описание подобной опухоли в России.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 83 лет, обратилась в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер города Ульяновска в мае 2018 года по поводу ранее выявленного при эндоскопическом исследовании новообразования кардиального отдела желудка. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на эпизодические боли в эпигастрии, слабость в течение нескольких месяцев.

Общеклинические данные обследования больной не содержали отклонений от нормы, показатели онкомаркеров (РЭА, СА-19-9) не превышали референсных значений.

Эндоскопическое исследование пищевода и желудка от 17.05.2018 выявило опухоль в кардиальном отделе желудка, с умеренной контактной кровоточивостью. При биопсии получен результат — недифференцированный рак.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости от 18.05.2018 подтвердили наличие опухоли кардиального отдела желудка, с утолщением и деформацией стенок на этом уровне, с активным накоплением контраста в артериальной фазе (рис. 1). Кроме того, было выявлено массивное поражение лимфатических узлов в воротах печени, селезенки, а также обнаружен увеличенный единичный лимфатический узел в области хвоста поджелудочной железы (рис. 2).

Мультидисциплинарный консилиум врачей в составе торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта принял решение начать лечение с полихимиотерапии по схеме ELF (Этопозид 200 мг в/в 1–3 дни, лейковорин 85 мг в/в 1–3 дни, 5-фторурацил 850 мг в/в 1–3 дни, повтор каждые 28 дней) ввиду распространённости процесса и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой пато-

Клинические случаи

логии; кроме того, состоялась заочная консультация пациентки в ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина, с одобрением предложенной схемы химиотерапии. Пациентке было проведено 6 курсов химиотерапии, а также паллиативный курс гипофракционированного облучения (12 фракций по 3 Гр) на область первичной опухоли в биологически

эквивалентной дозе (BED) 46,8 Гр. По данным последующего контрольного обследования через 1 месяц после окончания лечения отмечена стабилизация процесса (рис. 3, 4). Пациентка все этапы лечения перенесла удовлетворительно, нефро- и гематологической токсичности не отмечено.

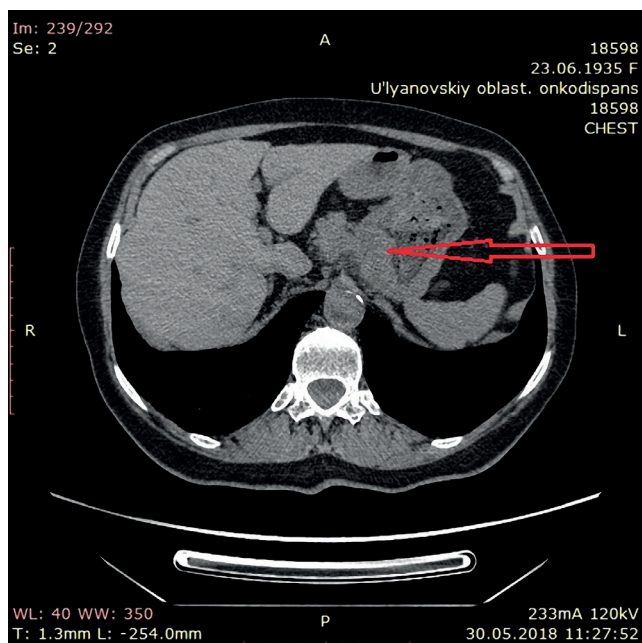


Рисунок 1. КТ брюшной полости (стрелкой отмечено утолщение стенок кардиального отдела желудка).

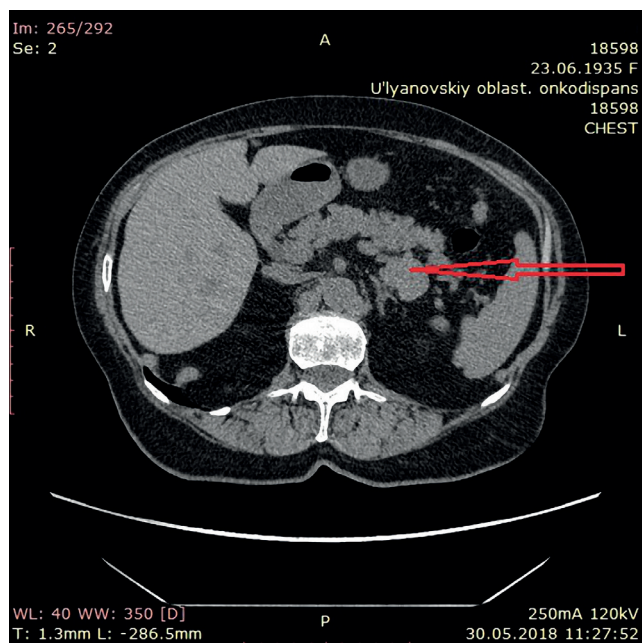


Рисунок 2. КТ брюшной полости (стрелкой отмечен увеличенный л/узел в области хвоста поджелудочной железы).

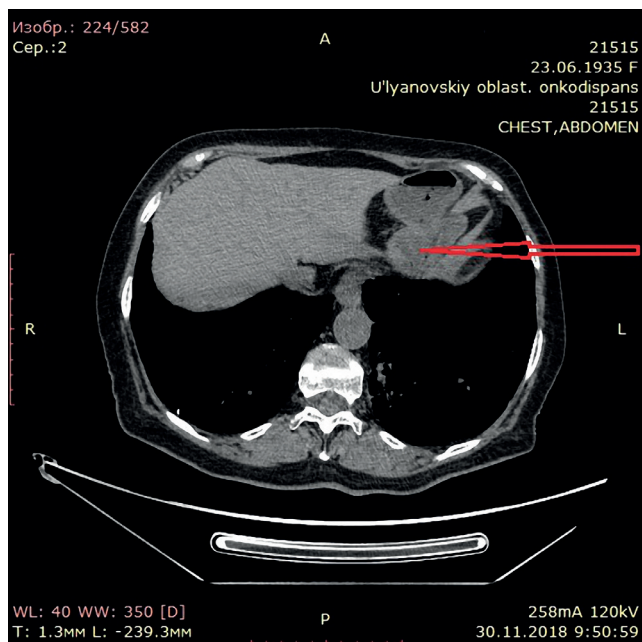


Рисунок 3. КТ брюшной полости (стрелкой указано утолщение стенок кардиального отдела желудка).

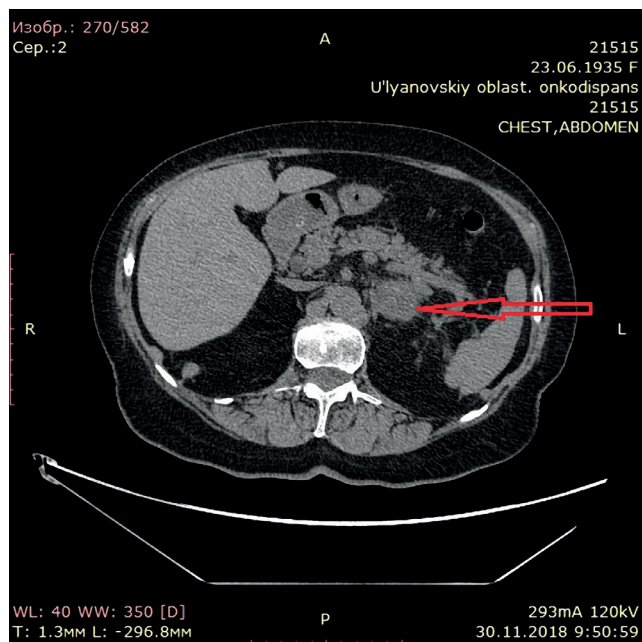


Рисунок 4. КТ брюшной полости (стрелкой указан отмечен увеличенный л/узел в области хвоста поджелудочной железы).

В процессе лечения больная регулярно наблюдалась у кардиолога с целью максимально возможной коррекции сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Пациентка повторно осмотрена на консилиуме врачей, в этот раз с привлечением анестезиологов; было принято решение провести хирургическое лечение в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 ввиду отсутствия положительной динамики процесса, а также удовлетворительных функциональных показателей больной.

Операция состоялась 12.02.2019: произведена лапаротомия, торакотомия справа, расширенно-комбинированная гастрэктомия, субтотальная резекция пищевода с пластикой толстой кишкой, лимфодиссекция уровня D2, спленэктомия, левосторонняя адреналэктомия.

Причиной субтотальной резекции пищевода стало его неудовлетворительное кровоснабжение в нижнегрудном

сегменте, поэтому было принято решение о выполнении его пластики левой половиной толстой кишки. Левосторонняя адреналэктомия произведена из-за инвазии метастатического конгломерата лимфоузлов 11 группы в левый надпочечник. Интраоперационно отмечено интенсивное окрашивание лимфатических узлов в черный цвет.

Послеоперационный период протекал гладко, экстубация выполнена через 4 часа после операции, энтеральное питание больной начато со вторых суток.

Рентгенологический контроль на 7 и 12 сутки не выявил осложнений со стороны трансплантата (рис. 5,6).

Выписка пациентки из стационара состоялась на 21 сутки после оперативного лечения.

Плановое гистологическое заключение содержало описание макропрепарата: в кардиальном отделе желудка в 1,5 см от зубчатой линии имеется изъязвление слизистой



Рисунок 5. Рентгенологический контроль на 7 сутки после операции.



Рисунок 6. Рентгенологический контроль на 12 сутки после операции.

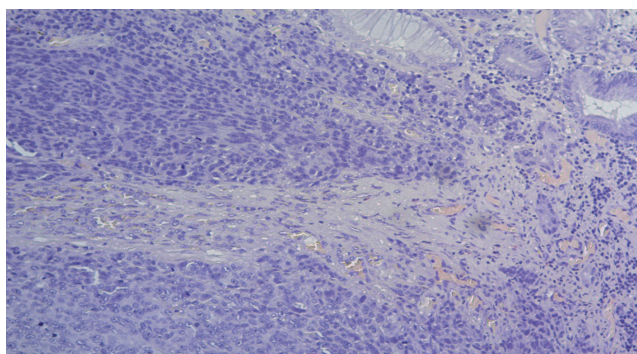


Рисунок 7. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x10. Под слизистой оболочкой желудка отмечается рост злокачественной солидной эпителиоидно-веретеноклеточной опухоли.

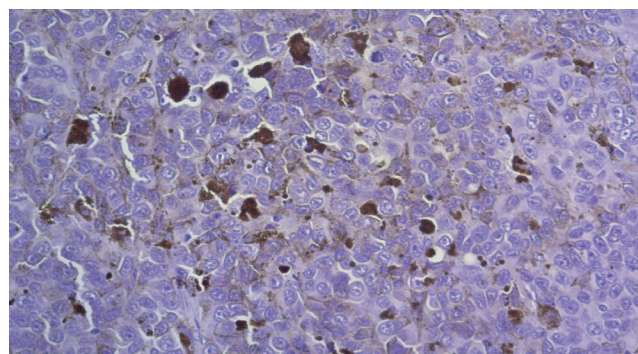


Рисунок 8. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x20. Очаговая пигментация в опухоли.

Клинические случаи

3×2 см, в подлежащей ткани опухолевый узел буро-серого цвета с черными вкраплениями, прорастает мышечный слой без прорастания серозной оболочки.

Микроскопическое описание

Эпителиоидно-веретенноклеточная меланома кардиального отдела желудка, с инвазией в субсерозный слой, с метастазами в парагастральных лимфоузлах, лимфоузлах малого сальника, 11 группы лимфоузлов с инвазией левого надпочечника. Остальные лимфоузлы (числом 18) без опухолевого поражения (рис. 7, 8).

Иммуногистохимическое исследование

Экспрессия опухолевыми клетками MART-1 (маркер клеток меланогенного происхождения) (рис. 9).

После полученного морфологического заключения пациентка была тщательно осмотрена онкологом для выявления патологических образований на коже и видимых слизистых и офтальмологом для исключения меланомы сетчатки. Опухолевого поражения вышеуказанных органов не отмечено. Эндоскопическое обследование кишки было произведено еще на догоспитальном этапе, и данных за поражение толстой кишки также не получено.

Для подтверждения диагноза был выполнен пересмотр гистопрепаратов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Диагноз в итоге был подтвержден, а также выполнено генетическое исследование панели молекулярно-генетических онкомаркеров — мутаций в «горячих точках» генов KRAS (экзоны 2, 3 и 4), NRAS (экзоны 2, 3 и 4), BRAF (экзон 15), GNAQ (экзоны 4 и 5), GNA11 (экзоны 4 и 5) и TERT.

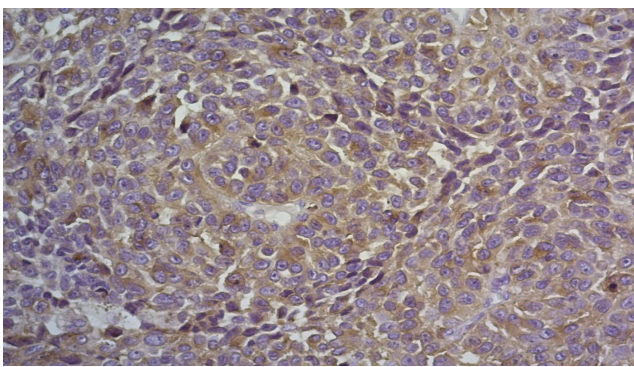


Рисунок 9. Иммуногистохимическое исследование с антителом к MART-1 — маркеру клеток меланогенного происхождения, ув. ×20. В цитоплазме опухолевых клеток отмечается диффузная выраженная экспрессия MART-1.

Результат генетического исследования

По результатам исследования методом мутационно-специфической ПЦР-РВ в соответствии с ДНК образца мутаций в «горячих точках» экзонов 2, 3 и 4 гена KRAS не обнаружено,

так же как не выявлено мутаций в «горячих точках» экзонов 2, 3 и 4 гена NRAS и в «горячих точках» экзона 15 гена BRAF.

По результатам исследования методами высокочувствительной мутационно-специфической ПЦР-РВ и ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР в ДНК образца мутаций в «горячих точках» экзонов 4 и 5 гена GNAQ не обнаружено. Не было выявлено и мутаций в «горячих точках» экзонов 4 и 5 гена GNA11, и в «горячих точках» гена TERT.

Таким образом, был подтвержден диагноз меланомы, причем с большой вероятностью — внекожной локализации.

Пациентка от проведения какого-либо дальнейшего специального лечения отказалась, ссылаясь на слабость.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причина возникновения первичной меланомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается неизвестной. Частота встречаемости внекожной меланомы, по данным Chang et al., основанная на анализе 84836 случаев, составляет около 8,2% [6]. Однако первичных меланом желудка с 1906 года и по настоящее время зарегистрировано чрезвычайно мало — не более 25.

Существуют две версии, предполагающие происхождение первичной меланомы в желудке. Первая заключается в том, что мультипотентные клетки нервного гребня могут мигрировать в желудочную трубку и при определенных условиях трансформироваться в меланому. Согласно второй теории, клетки APUD системы при определенных условиях также могут трансформироваться в меланоциты с последующим развитием меланомы [5]. Согласно анализу Patel et al., частота метастазирования первичной меланомы кожи в желудочно-кишечный тракт прижизненно составляет 4% у пациентов с распространенной меланомой кожи, а аутопсии повышают этот показатель до 60% [7]. Поэтому ведущими критериями, на наш взгляд, для постановки диагноза первичной меланомы желудка являются следующие: изолированное поражение желудка, отсутствие в анамнезе меланомы кожи, отсутствие поражения других органов, безрецидивное течение не менее 12 месяцев [14].

Наша пациентка после получения планового гистологического заключения была осмотрена общим онкологом, онкологом патологии кожи, офтальмологом. Дооперационные результаты компьютерной томографии головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявили других патологических очагов, поэтому в данном случае можно с большой уверенностью говорить о первичной меланоме желудка.

Трудности предоперационной диагностики этой опухоли заключаются в том, что зачастую распределение меланина в ней бывает неравномерным, и врачу-эндоскописту сложно определить наиболее оптимальный участок для биопсии [8]. Биопсия выполняется, как правило, с края опухоли, во избежание кровотечения. В нашем случае биопсия была произведена именно таким образом — с края опухоли, и в по-

лученном материале не оказалось меланина. Помочь в такой ситуации мог иммуногистохимический анализ, но для этого необходимо заподозрить меланому желудка, что достаточно трудно сделать ввиду типичной картины злокачественного заболевания желудка у пациентки и малой настороженности патоморфолога на выявление столь редкой патологии желудка. Таким образом, для изначальной диагностики первичной меланомы желудка должно было присутствовать несколько факторов — получение биопсийного материала с меланином и выполнение иммуногистохимического исследования [9].

Оптимальная тактика ведения пациентов с меланомой желудка плохо изучена ввиду малого количества наблюдений. Медиана выживаемости таких пациентов, согласно литературным данным, не превышает 5 месяцев, 5-летняя общая выживаемость составляет около 3% [10]. Столь низкие показатели многие авторы связывают с более выраженной лимфоваскулярной сетью слизистой оболочки желудка, в отличие от кожных покровов, и, следовательно, более быстрым метастазированием [11].

В нашем случае пациентка продолжала наблюдаться после операции в течение 4 месяцев, данных за прогрессирование после комплексного осмотра (МСКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза, эндоскопическое исследование) не получено. Мы согласны с мнением зарубежных авторов, что радикальное хирургическое лечение первичной меланомы желудка является наиболее оптимальной тактикой при локализованной форме.

ВЫВОДЫ

Первичная меланома желудка представляет собой крайне редкую патологию. Постановка диагноза на дооперационном этапе бывает крайне сложной, поэтому необходимо соблюдать определенные критерии диагностики, а также тщательно обследовать пациента на предмет исключения метастазирования первичной меланомы в желудок.

От авторов: работа поддержана Грантом для российских исследователей ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений А. Тонеев, врач хирург хирургического торакального отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», аспирант кафедры факультетской хирургии, медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: e.toneev@inbox.ru

Алексей Л. Чарышкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: charyshkin@yandex.ru

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

Анатолий В. Жинов, к. м. н., врач хирург, заведующий 1 хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Александр А. Мартынов, врач торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Сергей В. Городнов, врач хирург 1 хирургического отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Михаил М. Лазаревский, врач патологоанатом патологоанатомического отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия, e-mail: lasarevsky@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-35-40

For citation: Toneev E. A., Charyshkin A. L., Dengina N. V., Zhinov A. V., Martynov A. A., Gordonov S. V., Lazarevskiy M. M. A case of primary gastric melanoma. Malignant Tumours. 2020;10(1): 35–40 (In Russ)

A CASE OF PRIMARY GASTRIC MELANOMA

E. A. Toneev^{1,2}, A. L. Charyshkin², N. V. Dengina^{1,2}, A. V. Zhinov¹, A. A. Martynov¹, S. V. Gordonov¹, M. M. Lazarevskiy¹

1. Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Клинические случаи

Abstract: Primary gastric melanoma is an extremely rare disease. Melanoma of upper gastrointestinal tract usually occurs as metastasis from a primary skin tumor in 1 to 4% of cases. The paper describes a case report of primary gastric melanoma in a female patient who received complex therapy at the State Healthcare Institution Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Keywords: gastric melanoma, gastrectomy, thoracic and abdominal surgery, melanoma diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Toneev, Thoracic surgeon, Regional Clinical Cancer Center, postgraduate student at the University Surgery Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: e.toneev@inbox.ru

Aleksey L. Charyshkin, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the University Surgery Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: charyshkin@yandex.ru

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

Anatoliy V. Zhinov, MD, PhD, Surgeon, Head of Surgery Department No. 1, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Aleksandr A. Martynov, Thoracic surgeon, Head of the Thoracic Surgery Department, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Sergey V. Gordonov, Surgeon, Surgery Department No. 1, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Mikhail Lazarevskiy, MD, pathologist, Department of Pathomorphology, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia, e-mail: lasarevsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Song SE, Lee CH, Kim KA, Lee HJ, Park CM. Malignant glomus tumor of the stomach with multiorgan metastases: report of a case. *Surg Today*. 2010;40 (7):662–667. doi: 10.1007/s00595-008-4113-z.
2. Baur EH. Ein Fall von primarem melanom des esophagus. *Arb Geb Pathol Anat Inst Tubingen*. 1906;5:343–354
3. Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1475–1481
4. Scotto J, Fraumeni JF, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst*. 1976;56:489–491.
5. Li H, Fan Q, Wang Z, Xu H, Li X, Zhang W, Zhang Z. Primary malignant melanoma of the duodenum without visible melanin pigment: a mimicker of lymphoma or carcinoma. *Diagn Pathol*. 2012;7:74. DOI: 10.1186/1746-1596-7-74
6. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83:1664–1678. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G)
7. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135:807–810
8. Aggarwal R, Dhawan S, Chopra P. Primary Gastric Melanoma: a Diagnostic Challenge. *J Gastrointest Cancer*. 2013 [Epub ahead of print]
9. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:181–185. doi: 10.1097/00001622-200003000-00014.
10. Cheung MC, Perez EA, Molina MA, Jin X, Gutierrez JC, Franceschi D, Livingstone AS, Koniaris LG. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:731–738. DOI: 10.1007/s11605-007-0417-3
11. Sachs DL, Lowe L, Chang AE, Carson E, Johnson TM. Do primary small intestinal melanomas exist Report of a case. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:1042–1044. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70273-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70273-2)
12. Song W, Liu F, Wang S, Shi H, He W, et al. (2014) Primary gastric malignant melanoma: Challenge in preoperative diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 6826–6831.
13. Kyriakopoulos C, Zarkavelis G, Andrianopoulou A (2017) Primary pulmonary malignant melanoma: Report of an important entity and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2017:8654326.
14. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3427–3433. doi: 10.1111/j. 1572-0241.1999.01604. x.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48

Цитирование: Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Хакимов Г.А. Применение ниволумаба при раке толстой кишки с синдромом Линча. Клиническое наблюдение. Злокачественные опухоли. 2020;10(1):41–48

ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ С СИНДРОМОМ ЛИНЧА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.Г. Хакимова¹, А.А. Трякин^{1,2}, Г.А. Хакимов^{3,4}

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

2. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

3. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

4. Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии, Ташкент, Узбекистан

Резюме: Синдром Линча (СЛ), возникающий в результате нарушений репарации неспаренных оснований ДНК, характеризуется повышенным риском развития рака толстой кишки, эндометрия и мочевыводящих путей. Независимо от типа опухоли, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) была одобрена для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими опухолями с нарушением системы репарации ДНК (dMMR), что может быть опцией для лечения пациентов с СЛ. В статье описывается клиническое наблюдение пациентки с герминальной мутацией MLH1 и с первично-множественными злокачественными образованиями ободочной кишки, получавшей лечение ниволумабом в течение 26 месяцев. Это наблюдение демонстрирует успех иммунотерапии после 6 линий химиотерапии, подразумевая потенциальный контроль опухолевого роста у пациентов с СЛ.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак толстой кишки, микросателлитная нестабильность, анти-PD-1-моноклональные антитела, ниволумаб, пембролизумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Линча — высокопенетрантный аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром, ассоциированный с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, в первую очередь рака толстой кишки (РТК), а также рака эндометрия у женщин [1]. Ежегодно в мире диагностируется около 36–60 тыс. случаев РТК, ассоциированных с СЛ [2]. По данным популяционных исследований, СЛ диагностируют в 1 из 35 вновь зарегистрированных случаев РТК [3]. Окончательный диагноз СЛ основан на выявлении герминальных мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), главным образом, генов MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6. Дефекты белков системы MMR обычно приводят к накоплению генетических ошибок во время репликации ДНК, что отражается в виде высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) генома [4].

Ниволумаб — антитело против рецептора запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) — демонстрирует эффективность при опухолях с MSI-H или с дефицитом системы MMR (dMMR). В настоящее время иммунотерапия является вариантом выбора у пациентов с метастатическим КРР с MSI, начиная со второй линии терапии, а также, по последним данным, может применяться у пациентов

и в первой линии [5,6]. Так как высокий уровень микросателлитной нестабильности выявляется у 20–15% пациентов с локализованным раком толстой кишки, а при с метастатическом — только у 2–4% [7], возможно, в будущем, иммунотерапия будет назначаться и при ранних стадиях рака толстой кишки.

Представляем клиническое наблюдение больной первично-множественным злокачественным образованием ободочной кишки с синдромом Линча.

Пациентка 1940 г. р., в апреле 2013 г. поступила в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии с рецидивом рака ободочной кишки в брюшной полости. Из анамнеза: первично-множественный метастатический рак ободочной кишки. Состояние после правосторонней гемиколэктомии в 1980 г. Рак сигмовидной кишки, состояние после резекции сигмовидной кишки с формированием анастомоза в 2008 г. Осложнение: перфорация дивертикула дистальнее анастомоза, перитонит, по поводу чего была выполнена операция Гартмана. Рак нисходящей ободочной кишки. Состояние после резекции ободочной кишки в 2010 г. Рецидив в ложе удаленной опухоли от ноября 2012 г. Гистологическое заключение: аденокарцинома, G2. Иммуногистохимическое заключение: мутаций KRAS, NRAS, BRAF не выявлено. Молекуляр-

Клинические случаи

Первично-множественный метакхронный рак ободочной кишки

09.04.2013 г

II-линия FOLFIRI (9 курсов)
Бевацизумаб (с 5 курсом)
Капецитабин (8 мес.)РЭА – 11нг/мл (10.04.2013 г.)
РЭА – 2,04нг/мл, СА19.9 – 8,29 Е/мл (15.08.2013 г.)**Прогрессирование**III-линия FOLFIRI (14 курсов)
+ Цетуксимаб (+ 13 мес.)КТ ОБП – рост очагов по брюшине.
Рост рецидивной опухоли.
РЭА – 11,55 нг/мл, СА19.9 – 18,82 Е/мл (08.04.2014г.)
РЭА – 0,64нг/мл, СА19.9 – 5,2 Е/мл (04.10.2014г.)**Прогрессирование**IV-линия FOLFIRI (11 курсов)
+ Цетуксимаб (+ 13 мес.)КТ ОБП – рост очагов по брюшине.
Рост рецидивной опухоли.
РЭА – 5,02 нг/мл, СА19.9 – 12,73 Е/мл (03.11.2015г.)**Прогрессирование**V-линия FOLFOX (12 курсов)
+ Бевацизумаб (+9 мес.)КТ ОБП – рост рецидивной опухоли.
Частичная кишечная непроходимость.
РЭА – 18,48 нг/мл (12.08.2016г.)
РЭА – 2,7 нг/мл (22.01.2017г.)**Прогрессирование**VI- линия FOLFIRI (10курсов)
+ ЦетуксимабКТ ОБП – частичная кишечная непроходимость.
РЭА – 18,4 нг/мл (28.10.2017г.)**Прогрессирование**

VI-линия (Ниволумаб)

КТ ОБП – рост рецидивной опухоли.
Болевой синдром.
РЭА – 8,98 нг/мл, СА19.9 – 13,26 Е/мл (17.04.2018г.)**Медиана наблюдения 26 мес.****Рисунок 1.** Схема лечения пациентки
раком толстой кишки с СЛ.

но-генетическое исследование: в гене MLH1 обнаружена герминальная мутация c1896+1G > C. Состояние после комбинированного лечения. По месту жительства проведено 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX и хирургическое лечение в объеме удаления опухоли с резекцией передней брюшной стенки, краевой резекцией V сегмента печени, холецистэктомии, резекции нижней горизонтальной ветви 12-перстной кишки, резекции головки поджелудочной железы (ПЖЖ), антропилорической резекции желудка с формированием анастомоза по Ру. Рецидив от февраля 2013 г. (7,8x5,4 см, между передней брюшной стенкой, краем печени). Состояние после эксплоративной лапаротомии от марта 2013 г. (конгломерат петель тонкой кишки с метастазом 5 см в проекции ложа желчного пузыря, фиксированным к головке ПЖЖ и краю печени).

09.04.2013 г. пациентка обратилась в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии, где с учетом объема хирургического лечения начата химиотерапия 2 линии по схеме FOLFIRI. С 21.05.2013 г. по 01.08.2013 г. были проведены 4–9 курсы химиотерапии с добавлением Бевацизумаба с 5 курса (06.2013 г.). С 08.2013 г. по 03.2014 г. проводилось лечение тутатином и Бевацизумабом по месту жительства. Прогрессирование от 04.2014 г. С 08.04.2014 г. по 01.10.2014 г. проведено 14 курсов XT 3 линии по схеме FOLFIRI + Цетуксимаб. Продолжение лечения Цетуксимабом до 11.2015 г. (13 мес.). Прогрессирование от 11.2015 г. Учитывая эффективность и длительность ремиссии на XT по схеме FOLFIRI, решено провести 4 линию лечения в прежнем объеме: FOLFIRI + Цетуксимаб. С 03.12.2015 г. по 25.04.2016 г. проведено 11 курсов XT и лечение Цетуксимабом до 08.2016 г. в монорежиме. Прогрессирование от 08.2016 г. С 18.08.2016 г. по 18.01.2017 г. проведено 12 курсов XT 5 линии по схеме FOLFOX + Бевацизумаб. Прогрессирование от 10.2017 г. С 02.11.2017 г. по 29.03.2018 г. проведено 10 курсов XT 6 линии по схеме FOLFIRI + Цетуксимаб. Прогрессирование от 03.2018 г. По решению консилиума, учитывая число ранее проведенных линий терапии, наличия синдрома Линча, предрасполагающих высокую эффективность иммунотерапии, рекомендовано применение анти-PD1-терапии (Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 недели либо Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели). С марта 2018 г. по настоящее время пациентка находится на иммунотерапии Ниволумабом 180 мг в/в каждые 2 недели. Данных за рецидив и наличие метастазов от 15.05.2020 г. не получено (период наблюдения — 26 месяцев). Состояние пациентки удовлетворительное, ECOG-2 (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

РТК остается одним из самых распространенных онкологических процессов, где постановка диагноза генетической предрасположенности к нему предоставляет возможности для прицельного лечения, раннего выявления,

а также предотвращения последующих онкологических заболеваний у пациентов и их родственников из группы риска. Показано, что осуществление рутинного скрининга опухолей РТК на дефицит MMR улучшает выявление синдрома Линча за пределами, ограниченными критериями наследственности [8].

В целом, наследственный неполипозный рак толстой кишки можно условно разделить на 2 группы: вариант с микросателлитной нестабильностью и герминальными мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) и наследственный рак с интактной системой репарации, т. е. с отсутствием MSI [9]. В 1-ю группу входят СЛ и синдром конститутивного дефицита в системе репарации (биаллельная герминальная инактивация генов системы MMR). Вторая группа включает синдром, ассоциированный с мутациями в генах POLE, POLD1, и семейный колоректальный рак типа X (СКРПХ). Подтверждение генетического диагноза позволяет определить стратегию клинического наблюдения и профилактики, лечения и прогнозирования течения заболевания у больных наследственным неполипозным раком толстой кишки и их родственников.

У большинства больных с нарушением в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК, таких как MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, мутации были обнаружены в генах MLH1 и MSH2 [10–17]. Для поиска СЛ необходимо оценивать пациентов с колоректальным раком на соответствие Амстердамским критериям [18], и MSI является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний, связанных с СЛ и также определяет чувствительность опухоли к ИКТ. Опухоли с MSI-H характеризуются благоприятным прогнозом при ранних стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации MSI-H у больных с диссеминацией заболевания. В связи с этим, вероятность обнаружить MSI-H при IV стадии составляет около 6% при раке эндометрия и 2–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [19]. В анализе базы данных ACCENT, включавшей 7 рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии, была изучена выживаемость после прогрессирования 2630 пациентов с исходной III стадией заболевания. Пациенты с MSI-H характеризовались лучшими показателями выживаемости вне зависимости от наличия или отсутствия мутации BRAF [21]. В то же время прогностическое значение MSI-H при IV стадии заболевания у больных РТК остается противоречивым. В совместном анализе 4 рандомизированных исследований (CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS) больные с MSI-H 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-H и wtBRAF/MSS группами были потеряны [20]. Предиктивное значение MSI-H в выборе таргетной терапии у пациентов с распространенным РТК было продемонстрировано в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение

Клинические случаи

в первой линии терапии режимов FOLFOX/FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба). Оказалось, что у пациентов с MSI-H 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 [22]. При этом, предиктивное значение MSI-H не зависело от локализации первичной опухоли (право- или левосторонняя).

У носителей мутаций MLH1 и MSH2, MSI-H выявляется в более 90% случаев РТК. Кроме того, более 90% мутаций, обнаруженных у членов семьи больных с СЛ, были в генах MLH1 или MSH2 [23–26]. У данной пациентки, ИГХ-исследование выявило потерю экспрессии белка MLH1, что подразумевает наличие dMMR.

Другие ЗНО, встречающиеся в составе СЛ, а также риски их развития представлены в табл. 1.

Рак толстой кишки как компонент СЛ характеризуется рядом клинко-морфологических особенностей [1,9,27,28]:

- средний возраст манифестации РТК составляет 45–50 лет;
- тенденция к правосторонней локализации опухолевого очага (в более молодом возрасте — поражение дистальных отделов ободочной и прямой кишки);
- повышенный риск развития синхронных и метасинхронных ЗНО толстой кишки (16% и 41% соответственно к 10 и 20 годам наблюдения после диагностирования первичной опухоли);
- наличие единичных полипов толстой кишки (для СЛ нехарактерно множественное полипозное поражение, однако единичные полипы могут встречаться и появляться на протяжении жизни);
- морфологически Линч-ассоциированный РТК характеризуется вариабельной гистологической картиной: наряду с классическими аденокарциномами кишечного типа наблюдается высокая частота муцинозных адено-

карцином, медуллярного и перстневидноклеточного рака;

- высокий процент образований с низкой степенью дифференцировки;
- наличие муцинозного компонента и перстневидных клеток в опухоли;
- лимфоцитарная инфильтрация опухоли.

Совокупность анамнестических, клинических и морфологических данных позволяет на первичном этапе идентифицировать пациентов с формально-генетическим диагнозом СЛ.

Учитывая, что дефицит MMR является подтвержденным биомаркером для назначения иммунотерапии [19,36], после использования всего арсенала химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторурацил) и таргетных лекарств (бевацизумаб, цетуксимаб) пациентке назначена иммунотерапия ИКТ (Ниволумабом), отсутствие изменений рецидивной опухоли и имплантационных метастазов рассматривается как стабилизация заболевания. Можно привести результаты исследования с анти-PD-1 антителом пембролизумабом у двух групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций — с MSI-H и MSS. Всего в исследование был включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели рак толстой кишки, и 21 больной — с MSS. Среди больных раком толстой кишки и MSI-H у 40% был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50% — стабилизация. У 11 пациентов с синдромом Линча частота объективных ответов (ЧОО) составила 27%, в то время как у 6 больных с MSI-H опухолями не ассоциированных с СЛ, ЧОО составила 100%. В случае неизменной функции системы репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не был зарегистрирован объективный эффект и только у 2 (11%) отмечена стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но локализацией не в толстой

Таблица 1. Риск развития различных ЗНО в составе синдрома Линча (адаптировано из [27])

ЗНО	Общепопуляционный риск, %	MLH1/MSH2 [27, 28]		MSH6 [28, 29]		PMS2 [8]	
		Риск, %	Средний возраст манифестации, лет	Риск, %	Средний возраст манифестации, лет	Риск, %	Средний возраст манифестации, лет
Рак толстой кишки	4,5	52–82	44–61	10–22	54	15–20	61–66
Рак тела матки	2,7	25–60	48–62	16–26	55	15	49
Рак желудка	<1	8–13	56	≤3	63	+	70–78
Рак яичников	1,6	≤24 [31,32]	43–45	1 [31,32]	46	+	42
ЗНО гепатобилиарной системы	<1	1–4	50–57	н/д	н/д	+	н/д
ЗНО мочевыводящей системы	<1	1–7 [33]	54–60	<1	65	+	н/д
ЗНО тонкой кишки	<1	3–6	47–49	н/д	54	+	59
Опухоли головного мозга	<1	1–3	~50	н/д	н/д	+	45
Опухоли сальных желез	<1	1–9	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Опухоли поджелудочной железы	<1	1–6 [34]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание: ЗНО — злокачественное новообразование; н/д — нет данных; «+» — кумулятивный риск развития рака почки, рака желудка, рака яичников, рака тонкой кишки, рака мочеочника и ЗНО головного мозга составляет 6% к 70-летнему возрасту [35].

кишке, также была высокой и составила 71% (5/7) [35]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом (NCT02460198 [37] и NCT02563002 [38]) у больных метастатическим раком толстой кишки и дефицитом в системе репарации неспаренных оснований. Результаты данных исследований послужили основой для беспрецедентного в истории онкологии регистрации FDA препарата (пембролизумаба) в мае 2017 г. не по нозологическому принципу, а по типу молекулярного нарушения, а в дальнейшем и ниволумаба при опухолях толстой кишки и MSI-H (в РФ одобрен с 2018 г.) [39]. Оба препарата блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и PD-L2, связывание которых приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции. Соответственно, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток (рис. 2). Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках указывает на то, что сигнальный путь PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [40].

В отличие от других опухолей ЖКТ, где анти-PD терапия применяется и при MSS фенотипе (рак желудка, рак пищевода, рак анального канала), при MSS РТК иммунотерапия оказалась неэффективной [41,42]. Самым большим исследованием, изучавшем иммунотерапию при MSI-H метастатическом РТК, явилось исследование CheckMate-142. Оно состояло из трех параллельных (нерандомизированных) рукавов: ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели (до прогрессирования) [43], ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 недели (4 введения, далее монотерапия ниволумаба до прогрессирования) [43], ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель (до прогрессирования) [44]. 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 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 [44]. 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

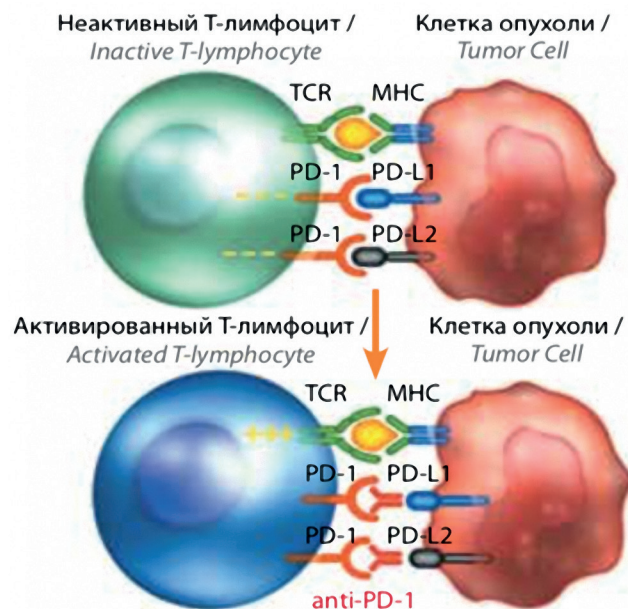


Рисунок 2. Механизм действия ниволумаба.

TCR — рецептор Т-лимфоцитов; MHC — главный комплекс гистосовместимости.

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-H был достигнут полный лечебный патоморфоз, у остальных 3 пациентов доля жизнеспособных опухолевых клеток не превышала 2%. При этом эффект реализовывался независимо от наличия синдрома Линча и мутации в гене BRAF [45]. В то же время у всех 8 больных с MSS опухолями отсутствовали признаки лечебного патоморфоза.

Известным фактором, предсказывающим чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, является мутационная нагрузка в опухоли (tumor mutational burden — TMB). Один из первых мета-анализов выявил четкую корреляцию между большей TMB и ЧОО при использовании монотерапии анти-PD1 или анти-PD-L1 антителами [46], частично подтвержденную и в более поздней работе: TMB ассоциировалась с лучшей выживаемостью на иммунотерапии при большинстве опухолей, за исключением рака молочной железы, глиом и рака почки [47]. К сожалению, в данных работах не был отдельно проанализирован статус MSI.

Таким образом, опухоли с MSI-H, имея достоверно большую TMB, могли и обуславливать часть большего успеха иммунотерапии в группе TMB-high. Значение TMB у пациентов с MSI-H было впервые проанализировано в небольшой ретроспективной работе, включившей 22 пациентов с MSI-H РТК, 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

Клинические случаи

37 до 41 мутаций на мегабазу). ТМВ четко предсказывал эффективность иммунотерапии: 12-месячная ВБП составила 90% и 0% соответственно, а медиана ВБП не достигла и 2 месяцев [48]. Следовательно, полученные результаты о предиктивном значении ТМВ требуют подтверждения на больших когортах больных до того как это войдет в рутинную практику селекции больных [39].

Таким образом, у пациентов метастатическим РТК, MSI-H с синдромом Линча иммунотерапия является вариантом выбора, начиная со второй линии терапии, а также может применяться у пациентов, не подлежащих химиотерапии и в первой линии [5,6]. Возможными опциями являются комбинация ниволумаба и ипилимумаба (предпочтительнее), монотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении злокачественных опухолей толстой кишки в рамках наследственных синдромов, особенности болезни помогают не только определиться с объемом хирургического вмешательства при ранних стадиях, но и определить прогноз болезни и потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек при метастатическом заболевании. По частоте ответов приближаясь к эффективности таргетных препаратов, ингибиторы PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) обладают неоспоримым преимуществом, как возможностью длительного удержания достигнутых ответов, а также благоприятным профилем безопасности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулноз Г. Хакимова, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: hgg_doc@mail.ru

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

Голиб А. Хакимов, д. м. н., проф., директор Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра, заведующий курсом онкологии кафедры хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48

For citation: Khakimova G. G., Tryakin A. A., Khakimov G. A. The Use of Nivolumab in Colorectal Cancer with Lynch Syndrome. A Case Report. Malignant Tumours. 2020;10(1): 41–48 (In Russ)

THE USE OF NIVOLUMAB IN COLORECTAL CANCER WITH LYNCH SYNDROME. A CASE REPORT

G. G. Khakimova¹, A. A. Tryakin^{1,2}, G. A. Khakimov^{3,4}

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

2. Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

3. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

4. Republican specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Abstract: Lynch syndrome (LS) resulting from the abnormal repair of unpaired DNA bases is characterized by an increased risk of colorectal, endometrial, and urinary tract cancers. Regardless of the tumor type, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been approved for the treatment of patients with unresectable or metastatic DNA mismatch repair-deficient (dMMR) tumors, which may present a treatment option for patients with LS. The article contains a case report of a female patient with a germline MLH1 mutation and multiple primary colonic malignancies treated with nivolumab for 26 months. This observation demonstrates the success of immunotherapy after 6 lines of chemotherapy, implying potential control of tumor growth in patients with LS.

Key words: immunotherapy, colon cancer, microsatellite instability, anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab, pembrolizumab.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulnoz G. Khakimova, postgraduate student, Department of Drug Therapy in Oncology (Department of Chemotherapy) No. 3, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: hgg_doc@mail.ru

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

Golib A. Khakimov, MD, PhD, DSc, Prof, Director, Tashkent City Branch, Republican Specialized Scientific and Practical Centre, Head, Oncology Course, Department of Surgery, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;4 (4): 293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004.
2. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. GenetMed* 2009;11 (1):35–41.
3. Yurgelun M. B., Kulke M. H., Fuchs C. S. et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer *J Clin Oncol* 2017;35 (10):1086–95. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0012.
4. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD and Hitchins MP: Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer.* 15:181–194. 2015.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
6. www.accessdata.fda.gov
7. Sinicrope FA, Sargent DJ. *Clin Cancer Res.* 2012
8. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol.* 2019;247 (5):574–588. doi:10.1002/path.5229
9. Carethers J. M., Stoffel E. M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21 (31):9253–61. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253.
10. Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med (chic).* 1913. 10.1001/archinte.1913.00070050063006.
11. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013. 10.1056/NEJMra012242.
12. Lynch HT. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II) *Dis Colon Rectum.* 1988;31:439–444. doi: 10.1007/BF02552613.
13. Vasen HF. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med.* 1989;86:278–281. doi: 10.1016/0002-9343(89)90296-9.
14. Vasen HF. The international collaborative group on hereditary non polyposis colorectal Cancer (ICG-HNPCC) *Dis Colon Rectum.* 1991;34:424–425. doi: 10.1007/BF02053699.
15. Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II Biomarker studies. *Cancer.* 1985;56:939–951. doi:10.1002/1097-0142(19850815)56:4<939::AID-CNCR2820560440>3.0.CO;2-T.
16. Vasen HF. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) *J Med Genet.* 2007;44:353–362. doi: 10.1136/jmg.2007.048991.
17. Kastrinos F. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008. 10.1158/1055-9965.
18. Watson P. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993;71:677–685. doi:10.1002/1097-0142(19930201)71:3<677::AID-CNCR2820710305>3.0.CO;2-#.
19. 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.
20. 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.
21. 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].
22. 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.
23. Yin J, Kong D. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas. *Hum Mutat.* 1997. 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D.

Клинические случаи

24. Liu B. hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res.* 1994;54:4590–4594.
25. Han HJ. Genomic structure of human mismatch repair gene, hMLH1, and its mutation analysis in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) *Hum Mol Genet.* 1995;4:237–242. doi: 10.1093/hmg/4.2.237.
26. Wijnen J, Khan PM. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet.* 1997. 10.1086/514847. [PMC free article] [PubMed]
27. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
28. Tiwari A.K., Roy H.K., Lynch H.T. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM* 2016;109 (3):151–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcv137.
29. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000;343 (2):78–85. DOI: 10.1016/S0039-6257 (00) 00165-X.
30. Yurgelun M.B., Kastrinos F. Tumor testing for microsatellite instability to identify Lynch syndrome: new insights into an old diagnostic strategy. *J Clin Oncol* 2019;37 (4):263–5. DOI: 10.1200/JCO.18.01664.
31. 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;305 (22): 2304–10. DOI: 10.1001/jama.2011.743
32. Møller P., Seppälä T., Bernstein I. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66 (3):464–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–309675.
33. Joost P., Therkildsen C., Dominguez-Valentin M. et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of MSH2 mutations. *Urology* 2015;86 (6):1212–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.018.
34. Kastrinos F., Mukherjee B., Tayob N. et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302 (16): 1790–5. DOI: 10.1001/jama.2009.1529.
35. Senter L., Clendenning M., Sotamaa K. et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008;135 (2):419–28.
36. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 372:2509–2520. 2015.
37. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475–164 / KEYNOTE-164). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
38. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475–177 / KEYNOTE-177). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
39. 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)
40. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66 (7):3381–5. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-05–4303. PMID: 16585157.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. H-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>.
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. 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.
47. 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.
48. 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.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-1-49-53

Цитирование: Подлужный Д. В., Давыдов М. М., Глухов Е. В., Аллахвердиев А. К., Дудаев З. А., Мирзаев Т. С. Применение торакоскопического трансдиафрагмального доступа для резекции VIII сегмента печени на одном из этапов комбинированного лечения у больной с метастазом колоректального рака в печени. Клиническое наблюдение. Злокачественные опухоли. 2020;10(1): 49–53

ПРИМЕНЕНИЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСДИАФРАГМАЛЬНОГО ДОСТУПА ДЛЯ РЕЗЕКЦИИ VIII СЕГМЕНТА ПЕЧЕНИ НА ОДНОМ ИЗ ЭТАПОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНОЙ С МЕТАСТАЗОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.В. Подлужный¹, М.М. Давыдов², Е.В. Глухов¹, А.К. Аллахвердиев^{3,4}, З.А. Дудаев¹, Т.С. Мирзаев¹

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

2. ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

3. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

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

Резюме: В данной статье представлено редкое клиническое наблюдение, где был применен торакоскопический трансдиафрагмальный доступ для удаления солитарного метастаза колоректального рака в VIII сегменте печени размерами 1,5×1,2 см. С учетом сложности выполнения лапароскопических резекций задне-верхних сегментов печени, решено воздержаться от лапаротомии, и больной предложено выполнить безопасное малоинвазивное вмешательство редким на современном этапе доступом. В статье также приводится анализ литературных данных и обсуждение ввиду нестандартного подхода в этом клиническом случае.

Ключевые слова: торакоскопический трансдиафрагмальный доступ, метастаз печени колоректального рака, клинический случай.

Применение малоинвазивной техники в хирургическом лечении больных с первичными и вторичными опухолевыми образованиями задне-верхних сегментов печени является вопросом малоизученным и медленно развивающимся, по сравнению с другими заболеваниями абдоминальной локализации, где применяется лапароскопическая техника. Это прежде всего связано с высоким риском интраоперационного кровотечения, плохой визуализацией и ограничением маневров технического исполнения, а также возможностью повреждения опухолевого узла [1,2,3,11]. Такие операции имеют высокий индекс сложности по шкале Co Wakabayashi [9]. Как правило, больные с опухолями, локализующимися в задне-верхних сегментах печени (VII, VIII, IVa), имеют больше шансов для выполнения гемигепатэктомии, технически проще производимой операции, и реже подвергаются неанатомическим резекциям и сегментэктомиям, чем пациенты с опухолями передней локализации (II, III, IVb, V, VI) [3,4], для которых лапароскопическая резекция печени является более распространенной. Торакоскопическая или торако-лапароскопическая резекция задне-верхних сегментов печени — технически менее сложный и безопасный подход, который дает возможность сохранить все преимущества малоинвазивной хирургии [5,6,7,10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ФГБУ НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина МЗРФ выполнено 2 торако-лапароскопических вмешательства при солитарном метастазе в VIII сегменте печени.

Пациентка В., 26 лет, считает себя больной с мая 2016 г., когда впервые отметила слабость, запоры. В августе 2016 г. с клиникой толстокишечной непроходимости госпитализирована в стационар по месту жительства, где при обследовании выявлена опухоль сигмовидной кишки. По данному поводу в экстренном порядке выполнена операция Гартмана. В ходе дальнейшего обследования диагностирован полипоз толстой кишки и желудка, опухоль прямой кишки на 15 см (при гистологическом исследовании опухоли прямой кишки — аденокарцинома), метастатическое поражение правого яичника. Для определения тактики лечения направлена в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗРФ. Проведен генетический анализ, при котором выявлена мутация гена APC. 30.11.2016 г. выполнена колопротектомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара, тубуло-овариозэктомия справа, превентивная илеостомия. При контрольном обследовании в августе 2016 г. выявлено множественное метастатическое пора-

Клинические случаи

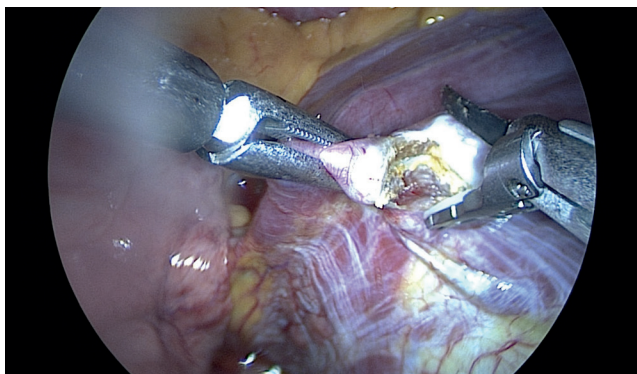


Рисунок 1. Рассечение правого купола диафрагмы.

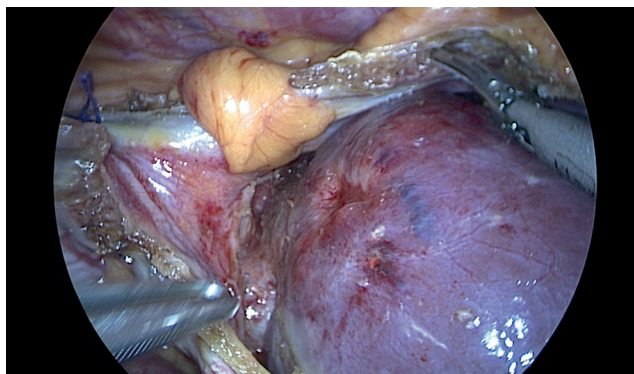


Рисунок 2. Визуализация метастатического очага VIII сегмента печени.

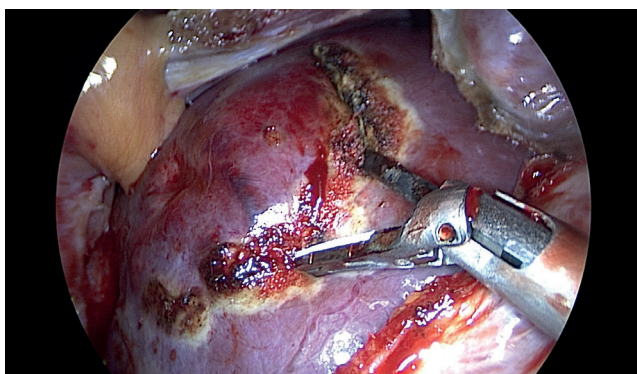


Рисунок 3. Резекционный этап.



Рисунок 4. Удаление метастаза.

жение легких, метастаз в S8 правой доли печени (до 7 мм в диаметре). Проведено 5 циклов ПХТ по схеме XELOX. Химиотерапевтическое лечение прервано в связи ларингоспазмом, развившимся на фоне введения оксалипина. При обследовании в мае 2017 г. выявлена положительная динамика в виде уменьшения метастаза S8 печени (до 5 мм в диаметре), регрессии образований в легких. 24.05.2017 г. выполнено внебрюшинное закрытие илеостомы. При обследовании от 14.09.2017 г. в S8 печени определяется метастаз размером 1,5×1,2 см. Учитывая наличие солитарного метастаза в печени, его локализацию, 17.11.2017 г. выполнена торакоскопическая трансдиафрагмальная резекция VIII сегмента печени.

ХОД ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА — ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСДИАФРАГМАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ VIII СЕГМЕНТА ПЕЧЕНИ

В положении больного на левом боку в VI межреберье справа по средней подмышечной линии установлен видеоторакоскоп. Установлены рабочие торакпорты: в VI межреберье по передней подмышечной линии и в VIII

межреберье по задней подмышечной линии. При ревизии в правом легком, по париетальной и висцеральной плевре метастазов не выявлено. В правой плевральной полости при помощи аппарата Harmonic рассечена правая легочная связка. Диафрагма рассечена аппаратом Harmonic (рис. 1). Край пересеченной диафрагмы фиксирован к перикарду для улучшения визуализации задних сегментов печени. При ревизии в правой доле печени в VIII сегменте имеется метастаз размерами 1,5×2 см (рис. 2).

Выполнено интраоперационное УЗИ, визуализирован метастатический очаг, намечены края линии неанатомической резекции. Поэтапно, по намеченной линии резекции произведено пересечение паренхимы печени (рис. 3). Поэтапно выполнена резекция VIII сегмента печени аппаратом Harmonic (рис. 4). Брюшная полость дренирована силиконовым дренажем, подведенным к зоне резецированной печени, выведенным через контрапертуру в правом подреберье. Дефект диафрагмы ушит узловыми швами (рис. 5). В купол плевральной полости установлен дренаж. Отверстия для портов ушиты послойно.

Время операции составило 230 минут, кровопотеря 350 мл.

На первые сутки после операции выполнено рентгенологическое исследование легких — легкое расправлено,

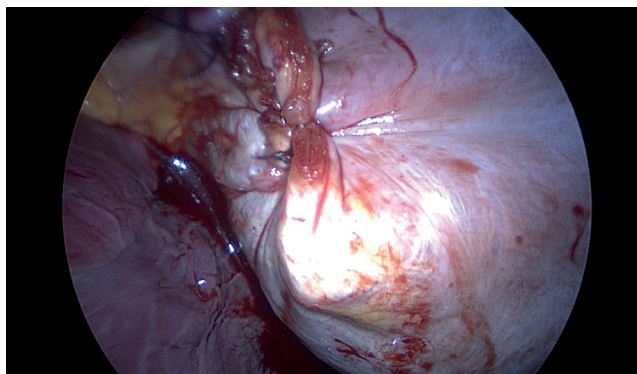


Рисунок 5. Ушивание диафрагмы и дренирование правой плевральной полости.

плевральные синусы свободны. При УЗИ органов брюшной полости свободной и осумкованной жидкости не выявлено. По брюшному дренажу 30 мл серозно-геморрагического отделяемого, по плевральному дренажу серозное отделяемое в количестве 80 мл. Дренажи удалены на 1-е сутки после операции. Гистологическое исследование удаленного препарата № 44995/2017 от 29.11.2017 года — метастаз аденокарциномы кишечного типа с очагами некроза. Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопические резекции печени в настоящее время доказали свою безопасность и эффективность при первичных и вторичных опухолевых поражениях печени. При локализации образования в VII, VIII, IVa сегментах печени лапароскопический доступ может быть затруднен из-за неудобства выполнения хирургических маневров, высокого риска кровотечения, невозможности выполнить быстро и качественно гемостаз, что, как правило, приводит к конверсии [8]. По сравнению с лапароскопическим,

лапаро-торакокопический трансдиафрагмальный доступ позволяет достигать хорошей визуализации зоны интереса и безопасно маневрировать инструментами, однако при его использовании приходится пересекать диафрагму, что в свою очередь может также повлечь за собой череду нежелательных осложнений.

Предоперационная диагностика опухолевых образований печени, как правило, достаточно полно и точно дает представление о локализации опухолевого поражения печени. Однако применение интраоперационного УЗИ имеет определяющее значение, так как в некоторых случаях позволяет выявить дополнительные образования, уточнить локализацию ранее выявленных очагов и наметить линии предполагаемой резекции печени.

Применение, так называемого «pringle maneuver», то есть полного пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки, при высоком риске кровотечения из бассейна печеночной артерии и воротной вены является одним из методов минимизации кровопотери. Его использование крайне затруднено при торакокопическом трансдиафрагмальном доступе. Следует отметить, что при кровотечении из бассейна печеночных вен «pringle maneuver» не приводит к уменьшению объема кровопотери.

На этапе освоения методики необходимо отметить крайне ограниченные показания к ней. К таким показаниям можно отнести: размеры метастаза менее 3 см, субкапсулярное расположение, отсутствие связи опухолевого образования с правой печеночной веной, спайный процесс в брюшной полости, связанный с ранее произведенными оперативными вмешательствами на правой доле печени.

Представленное клиническое наблюдение проиллюстрировало возможность применения торакокопического трансдиафрагмального доступа для резекции VIII сегмента печени, как этапа комбинированного лечения у пациентки с метастазом колоректального рака. Дальнейшее накопление клинического материала позволит провести сравнительный анализ с открытыми хирургическими вмешательствами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данил В. Подлужный, к. м. н., заведующим хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Михаил М. Давыдов, д. м. н., чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Евгений В. Глухов, к. м. н., врач-онколог хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: drgluhov@mail.ru

Ариф К. Аллахвердиев, д. м. н., заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия

Заурбек А. Дудаев, ординатор хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Турон С. Мирзаев, аспирант хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-49-53

For citation: Podluzhny D. V., Davydov M. M., Glukhov E. V., Allakhverdiev A. K., Dudaev Z. A., Mirzaev T. S. Thoracoscopic Transdiaphragmatic Approach to Segment VIII Resection as Part of Combination Treatment in a Patient with a Colorectal Liver Metastasis. Case Report. Malignant Tumours. 2020;10(1): 49–53 (In Russ)

THORACOSCOPIC TRANSDIAPHRAGMATIC APPROACH TO SEGMENT VIII RESECTION AS PART OF COMBINATION TREATMENT IN A PATIENT WITH A COLORECTAL LIVER METASTASIS. CASE REPORT

D. V. Podluzhny¹, M. M. Davydov², E. V. Glukhov¹, A. K. Allakhverdiev^{3,4}, Z. A. Dudaev¹, T. S. Mirzaev¹

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

2. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

3. Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

4. Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia

Abstract: The article presents a rare case report about the use of thoracoscopic transdiaphragmatic approach to resection of a solitary segment VIII metastasis in the liver (1.5 × 1.2 cm). Taking into account the difficulty of laparoscopic resection of postero-superior segments of the liver, a decision was made to refrain from laparotomy and to perform a safe minimally invasive surgery using an approach, which is rare at the current stage. The article also presents the analysis of published literature and discussion of a non-standard approach in this clinical case.

Key words: thoracoscopic transdiaphragmatic approach, a colorectal cancer metastasis in the liver, case report.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Danil V. Podluzhny, MD, PhD, Head of Department of Surgery for Liver and Pancreatic Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Evgeniy V. Glukhov, MD, PhD, Oncologist, Department of Surgery for Liver and Pancreatic Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: drgluhov@mail.ru

Arif K. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, Head of Department of Thoracoabdominal Surgery Moscow Clinical Research Centre named after A. S. Loginov, Professor Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia

Zaurbek A. Dudaev, Resident, Department of Surgery for Liver and Pancreatic Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Turon S. Mirzaev, Postgraduate Student, Department of Surgery for Liver and Pancreatic Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Airazat M. Kazaryan, Bard I. Røsok, Irina Pavlik Marangos, Arne R. Rosseland, Bjørn Edwin. Comparative evaluation of laparoscopic liver resection for posterosuperior and anterolateral segments. Surg. Endosc. (2011). 25: P. 3881–3889.
2. Fabricio Ferreira Coelho, Jaime Arthur Pirola Kruger, Gilton Marques Fonseca, Raphael Leonardo Cunha, Araújo, Vagner Birk Jeismann, Marcos Vinícius Perini, Renato Micelli Lupinacci, Ivan Cecconello, Paulo Herman. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines. World J Gastrointest Surg 2016 January 27; 8 (1): 5–26.
3. Topal H., Tiek J., Aerts R., Topal B. Outcome of laparoscopic major liver resection for colorectal metastases. Surg. Endosc. (2012) 26:2451–2455
4. Machado M. A., Kalil A. N. (2011) Glissonian approach for laparoscopic mesohepatectomy. Surg. Endosc. (2012). 25 (6):2020–2022.

5. Aoki T., Murakami M., Fujimori A., Koizumi T., Enami Y., Kusano T., Matsuda K., Yamada K., Nogaki K., Wada Y., Hakozaiki T., Goto S., Watanabe M., Otsuka K. Routes for virtually guided endoscopic liver resection of subdiaphragmatic liver tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Mar;401 (2):263–73.
6. Teramoto K., Kawamura T., Takamatsu S., Noguchi N., Nakamura N., Arai S. Laparoscopic and thoracoscopic partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.* 2003 Oct; 27 (10): P. 1131–6.
7. Yamashita S., Loyer E., Kang H. C., Aloia T. A., Chun Y. S., Mehran R. J., Eng C., Lee J. E., Vauthey J. N., Conrad C. Total transthoracic approach facilitates laparoscopic hepatic resection in patients with significant prior abdominal surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2017 May;24 (5):1376–1377.
8. Kawaguchi Y., Nomi T., Fuks D., Mal F., Kokudo N., Gayet B. Hemorrhage control for laparoscopic hepatectomy: technical details and predictive factors for intraoperative blood loss. *Surg Endosc.* 2016 Jun;30 (6):2543–51.
9. Ban D., Tanabe M., Ito H., Otsuka Y., Nitta H., Abe Y., Hasegawa Y., Katagiri T., Takagi C., Itano O., Kaneko H., Wakabayashi G. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2014 Oct.; 21 (10): P. 745–53.
10. Li Qin, Liu Fei, Wei YongGang, Li Bo. Use of transthoracic transdiaphragmatic approach assisted with radiofrequency ablation for thoracoscopic hepatectomy of hepatic tumor located in segment VIII. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, volume 23, 2019: 1547–1548.
11. Подлужный Д. В., Давыдов М. М., Глухов Е. В., Аллахвердиев А. К., Патютко Ю. И., Кудашкин Н. Е., Дудаев З. А., Каннер Д. Ю., Кононец П. В. Первый опыт применения торакоскопического трансдиафрагмального доступа при резекции VIII сегмента печени, клиническое наблюдение. *Евразийский онкологический журнал.* 2018. Т. 6. № 2. С. 618 – 622.



malignanttumors.org