

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 5 Отсутствие гуморального иммунитета после вакцинации против SARS-COV-2 на фоне проведения иммунотерапии и таргетной терапии по поводу диссеминированного рака яичников: клинический случай и обзор литературы

ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 9 Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор)

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 20 Факторы, влияющие на общую выживаемость при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы. Опыт одного центра
- 29 Динамика изменения инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови больных плоскоклеточным раком полости рта при проведении химиотерапии на фоне таргетной терапии цетуксимабом
- 37 Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического адренокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности



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

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

тел. +7 499 686 02 37

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

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

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно

Редакция не несет
ответственности за
достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2021

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



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

Злокачественные опухоли

Том 11 №1 • 2021

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

В.В. Карасева, проф., Российское общество
клинической онкологии, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И.В. Тимофеев, Институт онкологии Хадасса, 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. Ефандов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

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

Т.В. Кекева, к. м. н., 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
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, 2021

Please refer to the journal when
quoting



Malignant Tumours

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia
L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia
N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia
N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia
A.G. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
S.A. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia
T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center, Omsk, Russia
D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
I.V. Tsimafeyeu, MD, Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia
A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

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

Vol. 11 #1 • 2021

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
N. V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia
I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ Medical University, Samara, Russia
O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and science University, Portland, Oregon, USA
F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof., 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

Клиническое наблюдение

- 5 ОТСУТСТВИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ SARS-COV-2 НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
А.А. Румянцев

Вопросы онкохирургии

- 9 АНАЛИЗ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРАНАХ С НИЗКИМ АССОЦИИРОВАННЫМ ИНДЕКСОМ «СМЕРТНОСТЬ/ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ» (ОБЗОР)
Д. А. Андреев, А. Ю. Кашурников, А. А. Завьялов

Собственные исследования

- 20 ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ПРОТОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА
Д.М. Кучин, Я.И. Колесник, Г.Г. Торгомян, В.Е. Загайнов
- 29 ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ
А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, М.А. Енгибарян, Н.А. Абрамова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, В.С. Мягкова, К.А. Новоселова, Л.А. Рядинская, Ф.В. Алиева
- 37 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ EDP±МИТОТАН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. ПРЕДИКТИВНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
Я.А. Жуликов, Е.И. Коваленко, В.Ю. Бохан, М.В. Хорошилов, М.М. Габрава, Е.В. Артамонова

CONTENTS

Clinical Observation

- 5** NEGATIVE RESULTS OF HUMORAL IMMUNITY AFTER ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION IN PATIENT WITH ADVANCED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE IMMUNOTHERAPY AND TARGETED THERAPY: A CLINICAL CASE AND A LITERATURE REVIEW
A. A Rumyantsev

Oncosurgery issues

- 9** ANALYSIS OF THE SCOPE OF SURGICAL BREAST CANCER TREATMENT IN COUNTRIES WITH THE LOW ASSOCIATED MORTALITY-TO-INCIDENCE RATIO (REVIEW)
D.A. Andreev, A.Yu. Kashurnikov, A.A. Zavyalov

Own Research

- 20** FACTORS AFFECTING OVERALL SURVIVAL IN DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREATIC HEAD. EXPERIENCE OF ONE CENTER
D.M. Kuchin, Ya.I. Kolesnik, H.G. Torgomyan, V.E. Zagainov
- 29** DYNAMICS OF CHANGES IN TYPE 1 AND 2 INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CANCER AFTER TARGETED THERAPY WITH CETUXIMAB
A.A. Lyanova, L.Yu. Vladimirova, E.M. Frantsiyants, I.V. Neskubina, M.A. Engibaryan, N.A. Abramova, I.L. Popova, M.A. Teplyakova, N.M. Tikhonovskaya, V.S. Myagkova, K.A. Novoselova, L.A. Ryadinskaya, F.V. Alieva
- 37** EFFICACY OF EDP±MITOTANE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC ADRENOCORTICAL CARCINOMA. PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS OF EFFICACY
Ya.A. Zhulikov, E.I. Kovalenko, V.Yu. Bohyan, M.V. Khoroshilov, M.M. Gabrava, E.V. Artamonova

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-5-8

Цитирование: Румянцев А.А. Отсутствие гуморального иммунитета после вакцинации против SARS-CoV-2 на фоне проведения иммунотерапии и таргетной терапии по поводу диссеминированного рака яичников: клинический случай и обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 5–8

ОТСУТСТВИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ SARS-COV-2 НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Румянцев

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

Резюме: Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала первой зарегистрированной в России и в мире вакциной против данного возбудителя. Эффективность и безопасность применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологических пациентов неизвестна. Мы публикуем описание клинического случая отсутствия поствакцинального иммунитета после применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологической пациентки, получающей таргетную и иммунотерапию в качестве поддерживающей терапии по поводу диссеминированного рака яичников, и приводим его обсуждение в рамках имеющейся доказательной базы об эффективности применения других анти-SARS-CoV-2 вакцин у онкологических пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Спутник V, вакцинация, рак яичников, иммунотерапия, таргетная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала первой зарегистрированной в России и в мире вакциной против данного возбудителя. Одобрение препарата было проведено в соответствии со специально разработанной процедурой регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций и основана на результатах исследования I/II фазы, продемонстрировавшего высокие показатели сероконверсии у здоровых добровольцев, получивших, по крайней мере, 1 дозу указанной вакцины [1]. В последующем, эффективность и безопасность препарата были подтверждены в ходе клинического исследования III фазы, опубликованного в журнале *The Lancet* в 2021 году. В то же время эффективность и безопасность применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологических пациентов неизвестна. Мы публикуем описание клинического случая отсутствия поствакцинального гуморального иммунитета после применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологической пациентки, получающей таргетную и иммунотерапию в качестве поддерживающей терапии по поводу диссеминированного рака яичников.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 68 лет, без значимой сопутствующей патологии, прошла обследование в сентябре 2019 года в связи с появлением жалоб на снижение массы тела, чувство увеличения живота в объеме и одышку. Выявлен диссеминированный рак яичников, канцероматоз брюшины и левосторонний гидроторакс, повышение концентрации СА-125 до 1850 Ед/мл, концентрация опухолевых маркеров, характерных для опухолей желудочно-кишечного тракта (РЭА, СА19-9) — в пределах референсных значений. По данным дополнительных методов обследования (маммография, колоноскопия, гастроскопия) данных за экстраовариальный первичный опухолевый очаг не получено. Цитологически и иммуноцитохимически верифицирован диагноз серозной аденокарциномы яичников (позитивная экспрессия опухолевыми клетками CK7, СА-125, BerEP4, WT1 и CK20, отсутствие экспрессии РЭА). Опухолевый процесс был признан первично нерезектабельным, и с 23 сентября 2019 года по 05 ноября 2019 года пациентке было проведено 3 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² день 1+карбоплатин АUC6 день 1 — курсы каждые 21 день с частичной регрессией опухолевого процесса по данным компьютерной томографии (КТ) и снижением концентрации СА-125 до 120 Ед/мл.

Клиническое наблюдение

Пациентка приняла решение о дальнейшем лечении за пределами Российской Федерации, и 28 ноября 2019 года ей была выполнена интервальная оптимальная циторедукция в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками, тазовой перитонэктомии, деперитонизации левого купола диафрагмы, оментэктомии, тазовой и парааортальной лимфодиссекции. В соответствии с данными протокола операции, остаточная опухоль была представлена мелкими (до 1 мм) очагами опухолевого роста по серозной оболочке тонкой кишки. В послеоперационном периоде проведено еще 3 курса химиотерапии по прежней схеме, а с пятого курса в состав режима лечения был включен бевацизумаб.

Дополнительно пациентке было выполнено молекулярное профилирование опухоли (Foundation One), по результатам которого не было выявлено мутаций в генах *BRCA1/2* или других генах гомологичной рекомбинации, но зафиксировано наличие высокого уровня мутационной нагрузки (tumor mutational burden) — 21 мутация/Мб. Вследствие данной находки лечащим врачом пациентки было принято решение о включении в состав поддерживающей терапии пембролизумаба 200 мг в/в капельно каждый 21 день и олапариба 300 мг 2 раза в сутки в режиме непрерывного приема (лекарственная форма — таблетки). Таким образом, с апреля 2020 года по настоящее время пациентка находится в процессе поддерживающей терапии бевацизумабом 15 мг/кг в сочетании с указанной комбинацией препаратов и в течение последнего года получает терапию на территории Российской Федерации. По данным контрольного обследования от апреля 2021 года пациентка без признаков болезни, концентрация СА-125 от 30 мая 2021—12 Ед/мл.

В связи с пандемией COVID-19 пациентка приняла решение о прохождении рекомендованной вакцинации от возбудителя заболевания, для проведения которой была выбрана вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Пациентка была осмотрена врачом-терапевтом, противопоказаний к проведению вакцинации не выявлено, и 03 апреля 2021 пациентке выполнено первое введение вышеуказанной вакцины (компонент I, 0,5 мл подкожно), которое она перенесла без каких-либо поствакцинальных осложнений. 25 апреля 2021 произведено повторное введение препарата (компонент II, 0,5 мл подкожно), которое она также перенесла без осложнений.

С целью оценки выраженности специфического гуморального иммунитета была проведена оценка уровня анти-SARS-CoV-2 антител в плазме крови. Определение было проведено с помощью валидированной методики, методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на тест-системе Access SARS-CoV-2 (Beckman Coulter). Были получены следующие результаты:

- От 31.05.2021: уровень анти-SARS-CoV-2 IgG к RBD (S1) — индекс S/CO 0,35 (референсные значения <0,8 соответствуют отсутствию антител);

- От 31.05.2021: уровень анти-SARS-CoV-2 IgM к RBD (S1) — индекс S/CO 0,1 (референсные значения <0,8 соответствуют отсутствию антител);

Таким образом, у неиммунокомпроментированной пациентки, получающей иммунотерапию и таргетную терапию по поводу диссеминированного рака яичников, было выявлено отсутствие значимого наличия антител в плазме крови, что может свидетельствовать об отсутствии поствакцинального гуморального иммунитета после применения вакцины Гам-КОВИД-Вак.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, оказала серьезное влияние на все аспекты жизни общества и, в особенности, на лечение пациентов с хроническими заболеваниями. Многие исследователи сообщили о повышенных рисках смерти среди онкологических больных на фоне новой коронавирусной инфекции: например, в мета-анализе 2019 года, включившем 52 исследования (n=18650), показатель смертности среди онкологических пациентов с COVID-19 достиг 25,6% [2]. Помимо этого, нам еще только предстоит узнать, какое влияние на онкологических больных оказали повышенная нагрузка на систему здравоохранения, перераспределение ресурсов и последовавшее за этим снижение доступности медицинской помощи.

В соответствии с результатам исследования III фазы, опубликованными в The Lancet в 2021 году Logunov D. и соавторами, частота успешного формирования гуморального иммунитета среди пациентов, получивших запланированные введения вакцины Гам-КОВИД-Вак, составила 98,25% (336 пациентов из 342, включенных в анализ концентрации антител в плазме крови) со средним геометрическим титром антител 8996 (95% ДИ 7610–10635, [3]). Несмотря на некоторые методологические нюансы проведения исследования, обсуждаемые в медицинской литературе [4], эти данные демонстрируют, что практически у всех пациентов, получивших обе дозы вакцины Гам-КОВИД-Вак отмечается успешное формирование иммунитета [3]. В то же время отметим, что на сегодняшний день отсутствуют доказательства прямой корреляции концентрации антител и протективного эффекта вакцин против SARS-CoV-2.

Эффективность вышеуказанной вакцины у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающими различные виды системной терапии, неизвестна, соответствующие исследования не проводились. В то же время, данные, полученные в ходе проведения регистрационных и пострегистрационных исследования других анти-SARS-CoV-2 вакцин, свидетельствуют о рисках сниженного иммунного ответа у онкологических пациентов на фоне проведения противоопухолевой терапии. Monin L. и соавторы в своем проспективном исследовании оценили эффективность вакцины на основе мРНК BNT162b2 (Pfizer — BioNTech) у онкологических больных (n=151) по сравнению

со здоровыми добровольцами ($n=54$). Исследователями было выявлено, что после введения первой дозы вакцины BNT162b2 у пациентов с солидными новообразованиями, злокачественными новообразованиями крови и у здоровых добровольцев анти-S IgG антитела были выявлены у 38% (95% ДИ 26–51%), 18% (10–32%) и 94% (81–98%) пациентов. При этом после введения второй дозы вакцины соответствующие показатели составили 100% (76–100%), 60% (23–88%) и 95% (65–95%), что свидетельствует об отсутствии значимого снижения эффективности вакцинации у пациентов с солидными опухолями по сравнению со здоровыми добровольцами с точки зрения формирования антитело-зависимого иммунитета [5]. К сожалению, авторы вышеуказанного исследования не провели анализ эффективности вакцинации в зависимости от вида противоопухолевой терапии и давности её проведения.

Исходя из механизма действия иммунотерапевтических препаратов, предполагается, что на фоне их применения можно ожидать усиленного иммунного ответа после применения вакцины, если пациенты получают их вне контекста одновременного применения химиотерапевтических агентов или иных препаратов с возможными иммуносупрессивными эффектами [6]. В исследовании Massarweh A. и соавторов ($n=180$), проведение иммуно-терапии не оказывало достоверного влияния на эффективность вакцинации с точки зрения концентрации IgG антител против SARS-CoV-2. В целом, в данной работе у 90% больных, получающих противоопухолевую терапию, было отмечено формирование адекватного иммунного ответа после проведения вакцинации препаратом BNT162b2. В то же время уровни антител у онкологических пациентов

были значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом в многофакторном анализе только одновременное проведение химиотерапии в сочетании с иммунотерапией было достоверно ассоциировано со снижением титров антител после вакцинации [7].

Другим важным аспектом данного наблюдения является отсутствие значимых поствакцинальных осложнений после введения первой или второй доз вакцины Гам-КОВИД-Вак — проведение активной противоопухолевой терапии, в т. ч. иммунотерапии не привело к развитию каких-либо нежелательных явлений, которые могут быть ассоциированы с применением вакцин, что подчеркивает благоприятный профиль безопасности указанного препарата для дальнейшего анализа эффективности и безопасности вакцин против SARS-CoV-2 у онкологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот клинический случай иллюстрирует вероятность отсутствия поствакцинального гуморального иммунитета от SARS-CoV-2 на фоне проведения иммунотерапии и таргетной терапии у пациентки в полной ремиссии после ранее проведенного комбинированного лечения по поводу распространенного рака яичников. Несмотря на то, что достоверно установить причинно-следственную связь между проводимой терапией и наблюдаемым нулевым титром антител после вакцинации не представляется возможным, мы считаем важным привлечение внимания к данной проблеме и продолжение сбора данных для дальнейшего анализа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Алексей А. Румянцев, к. м. н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-5-8

For citation: Rumyantsev A. A. Negative results of humoral immunity after anti-SARS-CoV-2 vaccination in patient with advanced ovarian cancer treated with maintenance immunotherapy and targeted therapy: a clinical case and a literature review. *Malignant Tumors*. 2021; 11 (1), 5–8 (In Russ.)

NEGATIVE RESULTS OF HUMORAL IMMUNITY AFTER ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION IN PATIENT WITH ADVANCED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE IMMUNOTHERAPY AND TARGETED THERAPY: A CLINICAL CASE AND A LITERATURE REVIEW

A. A. Rumyantsev

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

Клиническое наблюдение

Abstract: Gam-COVID-Vac (Sputnik V, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of Russian Federation) is an adenovirus viral vector vaccine for COVID-19 which became the very first vaccine against SARS-CoV-2 registered in Russia and worldwide. The vaccine efficacy and safety in cancer patients is unknown. We present a clinical case of the absence of post-vaccination immunity after the use of Gam-COVID-Vac in a patient with advanced ovarian cancer treated with maintenance targeted and immunotherapy and discuss it in the light of the available evidence base on the effectiveness of other anti-SARS CoV-2 vaccines in cancer patients.

Key words: Sputnik V, vaccination, ovarian cancer, immunotherapy, targeted therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksey A. Rumyantsev, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396 (10 255):887–897. doi:10.1016 / S0140–6736 (20) 31 866–3
2. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*. 2020;139:43–50. doi:10.1016 / j. ejca. 2020.08.011
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397 (10 275):671–681. doi:10.1016 / S0140–6736 (21) 00 234–8
4. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, Gopalakrishna G, Calogero RA, Bouter LM, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397 (10 288):1881–1883. doi:10.1016 / S0140–6736 (21) 00 899–0
5. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b² for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22 (6):765–778. doi:10.1016 / S1470–2045 (21) 00 213–8
6. Gauci M–L, Coutzac C, Houot R, Marabelle A, Lebbé C. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients treated with immunotherapies: Recommendations from the French society for ImmunoTherapy of Cancer (FITC). *Eur J Cancer*. 2021;148:121–123. doi:10.1016 / j. ejca. 2021.02.003
7. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, Levy-Barda A, Yust-Katz S, Zer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b² Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. Published online May 28, 2021. doi:10.1001 / jamaoncol. 2021.2155

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-9-19

Цитирование: Андреев Д. А., Кашурников А. Ю., Завьялов А. А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор). Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 9–19

АНАЛИЗ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРАНАХ С НИЗКИМ АССОЦИИРОВАННЫМ ИНДЕКСОМ «СМЕРТНОСТЬ/ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ» (ОБЗОР)

Д. А. Андреев, А. Ю. Кашурников, А. А. Завьялов

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

Аннотация:

Резюме. Широкое внедрение «прорывных» хирургических подходов с сохранением органа, развитие маммопластических методик, а также новой техники выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов, обеспечило переход на новый уровень качества оказания онкологической помощи при раке молочной железы (РМЖ). Целью обзора является обобщение актуальных сведений об аудитах современных методов хирургического лечения РМЖ на примере стран с высокой заболеваемостью и относительно низкой ассоциированной смертностью.

Ключевые слова: аудит, хирургическая техника, рак молочной железы

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у женщин в подавляющем большинстве стран мира [1]. Хирурги участвуют в ведении пациентов с первичным РМЖ почти на всех этапах лечебно-диагностического процесса и оперативное лечение РМЖ играет ключевую роль [2]. Наибольшее внимание направлено на внедрение программ эффективного скрининга, совершенствование хирургических подходов и методик комбинированного лечения. При этом во многих развитых странах отмечается уменьшение ассоциированной смертности, улучшение качества жизни и восприятия результатов лечения пациентами [1]. Например, в США показатель 5-летней выживаемости больных РМЖ составляет не менее 98% [3].

Для стран с низкими доходами остаются актуальными вопросы организации внутреннего контроля качества онкологической практики, касающиеся, в частности, применения современных хирургических технологий. В мире активно разрабатываются стандартные критерии (индикаторы), основанные на концепции измерения качества, предложенной А. Донабедианом [4]. В ряде стран внедрены эффективные программы аудита оперативных методов лечения РМЖ, приводящие к уменьшению необоснованных различий в качестве при получении пациентами хирургической помощи [5–9]. Таким образом, изучение основных итогов организации аудита методов онкохирургического лечения РМЖ в странах с благополучным экономическим статусом, высокой заболе-

ваемостью РМЖ и относительно низкой ассоциированной смертностью представляется целесообразным и актуальным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучен международный опыт применения хирургических методов и оценки послеоперационных исходов у пациенток с РМЖ. Проводился поиск источников информации в PubMed, MEDLINE, Google Scholar и ClinicalTrials.gov. Горизонт поиска включал период с 1 января 2000 года по 01 февраля 2021 год. В поисковых запросах применялись термины: «audit» AND «breast cancer» OR «malignancy» AND «surgery» AND «low income» OR «middle-income» OR «low and middle-income», а также другие тематические фразы. При систематизации материала предпочтение отдавалось статьям, опубликованным за последние 2–3 года.

Принцип отбора стран для изучения опыта аудита методов хирургического лечения РМЖ основывался на анализе показателей заболеваемости РМЖ и ассоциированной смертности в экономически-благополучных регионах мира.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тенденции в современных методах хирургического лечения РМЖ в мире

Хирургическое лечение является основополагающим при РМЖ и сводится к применению двух базовых методов: 1) мастэктомия; 2) операции с сохранением молочной железы [3].

Вопросы онкохирургии

Таблица 1. Классификация онкопластических вмешательств по уровням в зависимости от сложности процедур и опыта/квалификации хирурга (структурные индикаторы качества по классификации А. Донабедиана) [14] [15].

№ пп.	Описание процедур/навыков хирурга
Первый (базовый) уровень	
1.	Оценка риска в соответствии с мультисциплинарной моделью
2.	Базовые эстетические подходы, методы оценок, общая методология
3.	Составление полного плана хирургического лечения: диагностика, лучевые методы, наблюдение и т. д.
4.	Эстетические подходы к выполнению разрезов и резекции
5.	Расширенные резекции с сохранением молочной железы
6.	Частичная реконструкция молочной железы путем применения регионарных тканевых лоскутов/реконструктивная лампэктомия
7.	Точное определение границ (маркирование) опухолевого ложа для планирования лучевой терапии и последующего наблюдения
8.	Техника по децентрализации соска (полумесяц, техника Бенелли и др.)
9.	Выполнение мастэктомии, сберегающей кожу/сосок
10.	Выполнение мастопексии при резекции опухоли для симметрии
Второй (высокий) уровень (процедуры выполняются при совместном участии пластического хирурга и специально подготовленного онкопластического хирурга)	
1.	Выполнение редукции тканей молочной железы с/без транспозиции соска
2.	Выполнение увеличивающей маммопластики
3.	Выполнение мастопексии с применением имплантов
4.	Выполнение мастэктомии с сохранением кожи/соска + реконструкция
5.	Выполнение реконструкции с применением экспандеров/имплантов
6.	Выполнение реконструкции соска путем применения кожных лоскутов
Третий (самый высокий) уровень	
1.	Выполнение техники реконструкции, основанной на применении имплантов:
	А) ретро-пекторальная техника
	Б) пре-пекторальная техника
2.	Выполнение дистанционной реконструкции на ножке (поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки (TRAM), перфорантный лоскут боковой межреберной артерии (ICAP) и т. д.)
3.	Выполнение дистанционной реконструкции свободным лоскутом (перфорантный лоскут глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP) и т. д.)

Целью хирургического лечения РМЖ на современном этапе является не просто эрадикация опухоли, но и одновременное сохранение/реконструкция контуров органа с минимизацией деформации груди. Отмечается быстрое развитие менее инвазивных технологий, позволяющих достичь оптимальные результаты в отношении качества жизни пациентов при одновременном совершенствовании

способов увеличения их выживаемости [10]. Было установлено, что органосохраняющая операция с последующим назначением лучевой терапии у правильно отобранных пациентов (в группе больных со стадиями I и II) позволяет добиться сопоставимых результатов (относительно исходов модифицированной радикальной мастэктомии) лечения в отношении регионарного контроля над распространением опухолевого процесса, безрецидивной и общей выживаемости. Пациентов с РМЖ на I и II стадиях необходимо подробно информировать о доступных возможностях [11,12].

Достигнут прогресс в разработке онкопластической техники, включающей операции с сохранением молочной железы, выполнение мастэктомии с сохранением сосков и непосредственной реконструкцией, а также мастэктомии с сохранением кожи и непосредственной реконструкцией [13].

В соответствии с классификацией А. Донабедиана, нам представляется возможным выделить структурные показатели качества выполнения онкопластической техники, а именно: опыт и навыки специалистов (табл. 1) [14]. Категоризация практических навыков и подсчет (аудит) числа/объемов выполняемых хирургических вмешательств различного уровня сложности в реальности может обеспечить получение разносторонних оценок качества, хотя в ходе разработки структурных индикаторов (табл. 1) следует принимать во внимание сложившуюся национальную хирургическую практику в конкретной стране. Например, в США, в отличие от стран Европы и Южной Америки, обычные онкохирурги, выполняющие операции на молочной железе, как правило, не проходят практическую подготовку к проведению онкопластических операций, относящихся к группе процедур высокого уровня сложности (табл. 1) [14]. В этой стране распространен «командный подход», заключающийся в поэтапном совместном выполнении хирургической техники онкохирургом и пластическим хирургом [14].

ГЛОБАЛЬНЫЙ АУДИТ КАЧЕСТВА ОНКОХИРУРГИИ — ИССЛЕДОВАНИЕ GLOBALSURG 3 (QUALITY AND OUTCOMES IN GLOBAL CANCER SURGERY)

В январском номере журнала The Lancet за 2021 год представлены результаты изучения качества онкохирургии в многоцентровом международном (с участием 82 стран) проспективном когортном исследовании GlobalSurg 3 (ClinicalTrials.gov, NCT03471494) [16,17].

Изучаемые показатели ранних послеоперационных исходов (в период до 30 дней), включая хирургические осложнения по классификации Clavien-Dindo [18], среди пациентов с РМЖ почти не зависели от экономического профиля стран и межгосударственных различий в ресурсах здравоохранения, хотя в данном исследовании не проводилось изучение отличий в отсроченных исходах. Между

тем, по общим усредненным данным для двух групп стран с доходами выше среднего и с низкими доходами (группа стран с низкими доходами и уровнем доходов ниже среднего) по сравнению с группой стран с высокими доходами в среднем в 1,6 раз чаще регистрировались случаи выявления РМЖ с симптоматическими проявлениями и в 5 раз реже число диагнозов РМЖ, установленных по результатам скрининга. В странах с высокими доходами около 43% всех диагнозов РМЖ было установлено путем проведения скрининга. Стадия заболевания и распространенность опухолевого процесса на момент постановки диагноза, вероятно, отражались на выборе предпочтительной хирургической техники [16].

У пациентов с РМЖ в странах с высокими доходами чаще выполнялась различная техника биопсии сигнальных лимфатических узлов (SNLB): в странах с высоким, выше среднего и низким доходами, соответственно, а) не проводилась, или невозможно выполнение техники в данной клинике — 0,8%, 21,2% и 10,6%; б) не проводилась, но техника доступна для выполнения в данной клинике — 24,2%, 38,1% и 58,9%; в) одиночная техника — 39,2%, 22,8% и 17,6%; г) двойная техника — 34,3%, 15,6% и 6,7% [16]. Первичная тотальная мастэктомия и подмышечная лимфодиссекция в странах с высокими доходами выполнялись более чем в 2 раза реже, чем в остальных государствах (страны с высоким, выше среднего и низким доходами, соответственно: а) первичная тотальная мастэктомия — 29,8%, 65,9% и 57,8%; б) первичная резекция молочной железы/расширенная регионарная экцизия/лампэктомия — 65,5%, 28,1% и 38,7%; в) подмышечная лимфодиссекция не выполнялась — 75,3%, 36,3% и 26,9%; г) подмышечная лимфодиссекция выполнялась — 23,6%, 62,2% и 69,4%) [16]. Рентгенологический контроль краев резекции намного чаще выполнялся в странах с высокими доходами. Более подробные результаты исследования GlobalSurg 3 доступны в научной литературе [16].

Сравнительное изучение отсроченных результатов хирургического лечения планируется в последующих глобальных исследованиях.

АУДИТ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РМЖ В ОТДЕЛЬНЫХ СТРАНАХ

Выбор стран для изучения опыта на основании статистики заболеваемости и смертности, ассоциированной с РМЖ

Существует значительная вариабельность в заболеваемости и смертности от РМЖ в мире. По итогам сравнения данных на плотте ВОЗ, отражающем сравнительные показатели (смертность vs заболеваемость) в 2020 году по различным регионам [19] можно считать логичным остановиться на опыте проведения аудитов хирургических методов лечения РМЖ в таких странах как: Республика Корея (Южная Корея), Австралия и Новая Зеландия, Бельгия,

США, Нидерланды, Великобритания, так как эти страны являются примерами регионов, в которых вопреки высокой заболеваемости РМЖ (по сравнению с усредненными значениями в мире) регистрируются относительно низкие показатели ассоциированной смертности (табл. 2).

Республика Корея (Южная Корея)

По данным ракового регистра за 2017 год (немногочисленные доступные данные в англоязычной литературе), структура впервые диагностированных случаев РМЖ была представлена следующим образом: 0 стадия (carcinoma in situ) — 17,7% случаев, I — 43,0%; II — 29,5%; III — 7,8%; IV — 0,8%; неизвестно — 0,8% [20].

По ключевым данным регистра в стране отмечается значительное увеличение доли органосохраняющих операций и снижение доли мастэктомий, выполняемых при лечении РМЖ (рис. 1).

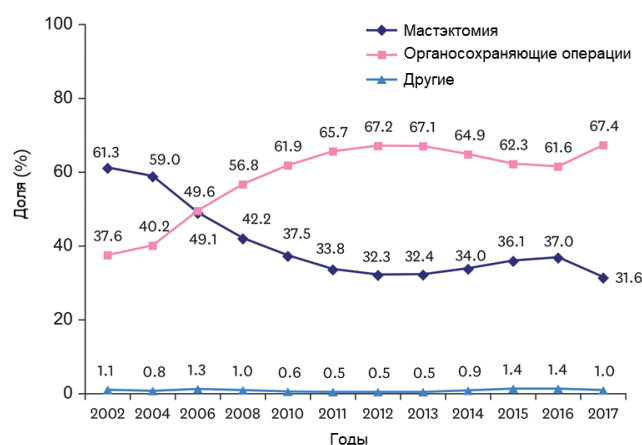


Рисунок 1. Тенденции в выборе стратегий хирургического лечения РМЖ в Республике Корея. Источник: Kang SY, et al, 2020 [20]; the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Австралия и Новая Зеландия

Совместный аудит качества хирургического лечения РМЖ (The BreastSurgANZ Quality Audit (BQA)) в Австралии и Новой Зеландии основан в 1998 году [21]. Последний отчет о проведенном аудите доступен в открытом интернет-пространстве за 2018 год (опубликован в 2020 году) [22]. Основными методами выбора хирургического лечения инвазивного РМЖ в 2018 году являлись: а) резекция молочной железы (60%); б) простая мастэктомия (29%), в) мастэктомия с реконструкцией (7%). В 78% случаев инвазивного РМЖ после операции с сохранением молочной железы не потребовалось проведение дополнительного хирургического лечения. Доля пациентов, которым была назначена операция с сохранением молочной железы,

Вопросы онкохирургии

была выше в группе больных с РМЖ, диагностированном по результатам внедрения программы скрининга (74%), по сравнению с группой пациентов с симптомным РМЖ (53%, когда пациенты направлялись врачом общей практики). При хирургическом лечении инвазивного РМЖ в подавляющем большинстве случаев выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов (70%). Подмышечная лимфодиссекция проводилась реже (24%). В ряде случаев инвазивного РМЖ оперативное хирургическое вмешательство на подмышечных лимфоузлах не проводилось (3%).

В отчете определено 6 основных индикаторов качества хирургического лечения: 1) доля пациентов с инвазивным РМЖ, которым была назначена лучевая терапия после операции с сохранением молочной железы (на практике — 92%, норма — не менее 85%); 2) доля пациентов с ЭР-позитивным РМЖ, которым была назначена гормонотерапия (90%, норма — не менее 85%); 3) доля пациентов с инвазивным РМЖ, которым выполнили операции на подмышечных лимфоузлах (95%, норма — не менее 90%); 4) доля пациентов с РМЖ in situ, которым было проведено хирургическое лечение без удаления подмышечных лимфатических узлов (99%, норма — 90%); 5) доля пациентов с инвазивным РМЖ высокого риска, которым назначили лучевую терапию после мастэктомии (88%, норма — 85%); 6) доля пациентов с РМЖ высокого риска, которым назначили химиотерапию (90%, норма — 90%) [22].

В Австралии и Новой Зеландии каждый хирург через интернет-портал аудита получает возможность просматривать и сравнивать результаты собственной деятельности. В конце 2017 года внедрены целевые значения индикаторов высокого качества хирургического лечения РМЖ: 1) асто́та выполнения непосредственной реконструкции молочной железы у пациентов с РМЖ — in situ, которым показано проведение мастэктомии (не менее 40%); 2) частота выполнения непосредственной реконструкции молочной железы у пациентов с инвазивным РМЖ, которым необходимо проведение мастэктомии (не менее 20%); 3) частота выполнения операций со сбережением тканей молочной железы при опухолях размером < 2 см (не менее 70%); 4) частота привлечения медсестер со специализацией в сфере оказания помощи при РМЖ в процесс ведения пациентов (не менее 90%); 5) частота случаев обсуждения алгоритмов ведения пациентов на мультидисциплинарном консилиуме (не менее 90%); 6) частота назначения неоадъювантной химиотерапии у женщин моложе 50 лет (не менее 15%) [22,23].

Бельгия

В Бельгии, как и в большинстве стран, реализуется специальная программа по аудиту качества ранней диагностики РМЖ. Качество скрининга на РМЖ оценивается относительно целевых норм Евросоюза [24].

Федеральным институтом знаний в области здравоохранения (КСЕ) стандартизованы и внедрены инди-

каторы качества онкологической помощи больным РМЖ. В отчете КСЕ -150А сообщается об отборе 32 ключевых индикаторов (из них 4 индикатора посвящено хирургическому лечению [12]), надежное измерение 13 из которых оказалось возможным по записям в медицинских базах данных [12]. Фламандский «индикаторный проект» способствует обновлению и адаптации базовых индикаторов (индикаторы в отчете КСЕ150А и EUSOMA, рекомендации в отчете КСЕ152А) к текущему применению в клиниках [12,25,26]. Транспарентные результаты аудитов качества медицинской помощи обычно представлены (как и в большинстве других стран) в виде типичного воронкообразного плота (рис. 2), отражающего ситуацию в отдельных учреждениях [27].



Рисунок 2. Пример воронкообразного плота, отражающего вариативность в объемах органосберегающих операций, выполняемых при РМЖ в различных больницах Бельгии. Красным отмечены результаты, полученные в Университетской клинике Лёвена, Бельгия. Источник: UZ Leuven, 2020 [27] — адаптировано из открытого интернет-сайта Университетской клиники Лёвена, Бельгия.

США

В качестве примера развития системы специализированных аудитов хирургического лечения РМЖ в США можно привести публикацию согласительных рекомендаций по измерению и улучшению качества [28], разработанных Американским обществом хирургов, оперирующих на молочной железе (АОХ-МЖ). Так как в США активно внедряется модель организации медицинской помощи с «оплатой за результат лечения» при участии сервисов Medicare (программа поддержки для 65+) и Medicaid (программа

поддержки нуждающихся), то АОХ-МЖ основало регистр пациентов и разработало критерии оценки качества, что позволяет напрямую связать хирургическую деятельность с возмещением стоимости услуг. С использованием методики Delphi были выбраны 9 индикаторов качества из 144 для включения в административную базу сервисов Medicare и Medicaid [29].

Подробные прозрачные результаты оценки хирургической деятельности при РМЖ были представлены на официальном интернет-сайте АОХ-МЖ [29]. В стране также действует регистр мастэктомий, выполняемых с сохранением соска молочной железы [30].

Нидерланды

Благодаря эффективному скринингу, РМЖ диагностируется, как правило, на ранних стадиях (рис. 3). Национальная программа скрининга включает проведение лучевого обследования каждые 2 года всех женщин в возрастной группе от 50 до 75 лет включительно: женщины целевой группы своевременно получают соответствующее письменное приглашение и информационный буклет от медицинской организации; участие в скрининге добровольное [31].

По данным Нидерландского канцер-регистра и результатам Национального аудита по РМЖ в стране выросло число операций, выполняемых с сохранением тканей молочной железы: с 37% в 1989 году до 57% в 2018 году. В начале 80-х годов операции с сохранением молочной железы применялись при опухолях размером до 2 см. Показания к органосохраняющим операциям постепенно распространились на опухоли размером до 5 см (в период с 1995 по 2000 гг.). Доля проводимых ампутаций органа снизилась с 48% в 1989 году до 30% в 2018 году. В середине 90-х годов была внедрена процедура оценки сторожевых лимфатических узлов, что привело к снижению доли выполняемых диссекций подмышечных лимфоузлов. В последние годы внедрена новая техника стадирования подмышечных лимфатических узлов — процедура MARI (Marking the Axillary

lymph node with Radioactive Iodine) [10]. Выросла роль неоадъювантной терапии в подготовке пациентов к операции с сохранением молочной железы [32]. Подробные прозрачные результаты оценки качества хирургической помощи при РМЖ в Нидерландах размещены в открытом сегменте интернета [32,33].

Великобритания

Национальная программа скрининга предусматривает обследование женщин в возрасте от 50 до 70 лет включительно каждые 3 года [34]. Под патронажем Национальной службы здравоохранения и Ассоциации хирургов постоянно проводится специализированный аудит качества скрининга [35]. Цифровые показатели программы скрининга, общие стандарты и критерии оценки качества онкологической помощи при РМЖ размещены в интернете [34–37].

Одной из самых известных активных программ по улучшению качества хирургического лечения РМЖ в Великобритании является национальный аудит лечения пожилых пациентов, страдающих РМЖ [38]. Результаты этого аудита за 2014–2018 годы показывают, что существует серьезная вариабельность среди регионов в выполнении хирургического лечения в группе женщин с ЭР-позитивным ранним РМЖ по сравнению с пациентами с ЭР-негативным РМЖ. В целом по результатам аудита хирургическое лечение при раннем инвазивном РМЖ получили 96% женщин в возрасте 50–69 лет, 90% — в возрастной группе 70–79 лет и 52% — в группе 80+ [38].

В другом (более раннем) аудите делается акцент на анализе количественных показателей выполнения мастэктомии и реконструктивных операций, изучаются связанные показатели качества жизни пациентов. В четырех годовых отчетах (опубликованы в период с 2008 по 2011 гг.), размещенных на сайте Службы здравоохранения, представлены результаты Национального аудита обеспечения выполнения мастэктомии и реконструктивных операций [39].



Рисунок 3а) Распределение впервые диагностированных случаев РМЖ по стадиям в Нидерландах.

Сокращения: ПК-*in situ* — протоковая карцинома *in situ*.

Источник: Eijkelboom A. et al., IKNL, 2020 [10] — включен с любезного разрешения профессора S. Siesling, — клинический эпидемиолог, Нидерландский интегральный онкологический центр.

Вопросы онкохирургии

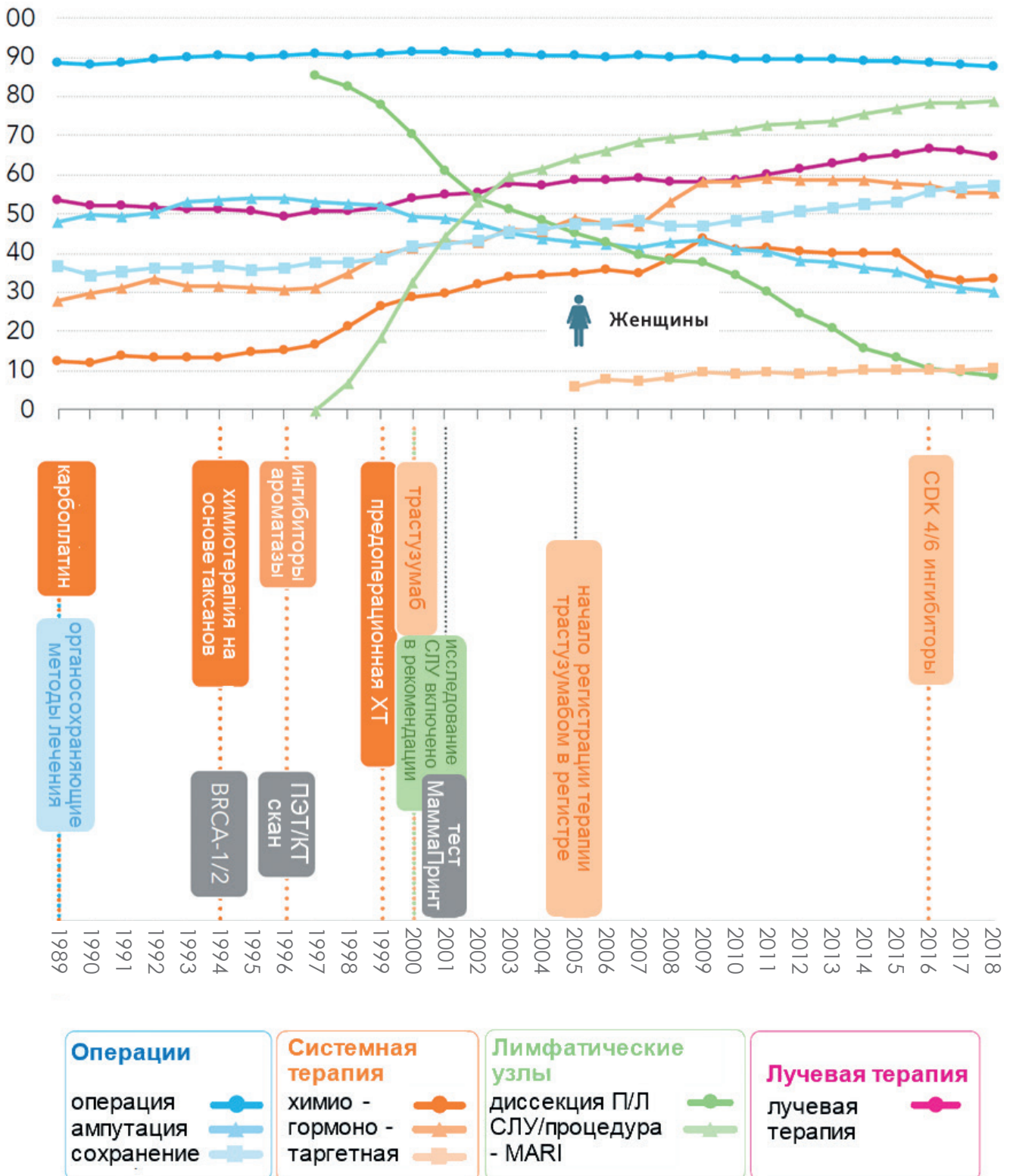


Рисунок 36) Место базовых хирургических стратегий в тенденциях выбора опций лечения РМЖ у женщин в Нидерландах в период с 1989 по 2018 гг.

Сокращения: П/Л — подмышечные лимфатические узлы, СЛУ — сигнальные (сторожевые) лимфатические узлы (процедура обследования СЛУ), ХТ — химиотерапия, MARI — marking the axillary lymph node with radioactive iodine.

Источник: Eijkelboom A. et al., IKNL, 2020 [10] — включен с любезного разрешения профессора S. Siesling, — клинический эпидемиолог, Нидерландский интегральный онкологический центр.



Рисунок 3в) Структура операций с сохранением/восстановлением контуров молочной железы в группе пациентов, прооперированных по поводу инвазивного РМЖ в период с 2016 по 2019 гг.
 Источник: Stichting DICA, 2019 [32] — построен на основании цифровых данных, представленных в открытом отчете Нидерландского института клинического аудита (DICA), подготовленного при участии Нидерландского интегрального онкологического центра.

В отчете, опубликованном в 2011 году, сообщается, что у 4 из 10 женщин с диагнозом РМЖ первичным методом лечения являлась мастэктомия, а при мастэктомии непосредственная реконструкция в целом выполнялась в 21% случаев [40]. В статье Jeevan, 2020, отмечается, что частота выполнения непосредственных реконструкций на национальном уровне выросла с 10% до 23% за период с 2000 г. по 2014 г., хотя сохраняется вариабельность этого показателя в регионах [41]. При этом доля повторных операций после проведения операции с сохранением молочной железы оценивалась в 20% по данным статистики за 2005–2008 гг. [41]. По результатам аудита, представленным в статье Jeevan et al, 2014, сообщается, что после выполнения мастэктомии доля пациентов с регионарными осложнениями составляла 10,3%, после выполнения различных видов непосредственной реконструкции — от 11% до 18,2%, после поздней реконструкции — от 5% до 19,9%. По итогам оценки исходов, сообщаемых пациентами, отмечалось высокое качество выполнения реконструкций органа [8].

Кроме перечисленных аудитов ведется регистр индикаторов выполнения процедур с применением тканевых лоскутов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аудит методов хирургического лечения является важным инструментом улучшения качества онкологической помощи пациентам, страдающим РМЖ. Среди стран, отобранных для изучения опыта, отмечаются схожие цифровые показатели объемов выполнения базовой хирургической и онкопластической техники.

В практику онкохирургии стран с хорошими долгосрочными показателями выживаемости пациентов с РМЖ прочно вошли современные менее инвазивные методы лечения, предусматривающие как эрадикацию опухолевых тканей, так и эстетические результаты хирургического лечения РМЖ, что подтверждается итогами оценок широко внедренных процессуальных индикаторов качества (по классификации А. Донабедиана). Это значительно улучшает такие показатели исходов, как качество жизни и восприятие пациентами результатов оперативного лечения [8].

Следует также отметить, что показатели исходов играют важную роль в построении эффективной модели здравоохранения с «оплатой за результат лечения» (value based payment). В связи с этим, проведение нового научного поиска с целью валидации списка индикаторов исходов,

Вопросы онкохирургии

напрямую ассоциированных с оперативным лечением РМЖ, является актуальным.

Результаты международных и национальных аудитов онкохирургической статистики показывают, что доминирование органосохраняющих и реконструктивных операций с хорошими общими исходами лечения РМЖ (показатели выживаемости) в списке изученных стран обусловлено не только выбором современной хирургической тактики (например, процедура MARI), оптимальным комбинированием видов специализированного лечения (системной неоадъювантной/адъювантной химиотерапии, лучевой терапии, онкохирургии), но и ассоциировано с эффективным скринингом РМЖ. Очевидно, что ранняя диагностика способствует повышению доли пациентов с РМЖ на начальных стадиях, которым может быть назначено органосохраняющее хирургическое лечение с лучшими результатами. В ряде стран под государственный контроль взято обеспечение качества раннего выявления злокачественных новообразований: эффективно функционируют аудиты качества скрининга населения на РМЖ, своевременного (раннего) начала лечения.

Опыт рассмотренных в настоящем исследовании стран еще раз демонстрирует, что аудит можно разделить на регулярный, когда проверки выполняются на постоянной основе путем применения стандартизированных (устоявшихся) способов оценок, и специализированный. Национальные программы специализированных аудитов качества медицинских процессов, таких как аудит методов хирургического лечения РМЖ, аудит качества скрининга на РМЖ и т. д., чаще реализуются в таких ситуациях, как:

- 1) организация контроля ключевого этапа лечебно-диагностического процесса, коренным образом влияющего на выживаемость онкологических больных;
- 2) потребность в совершенствовании обеспечения прав пациентов, в особенности предоставления гражданам

равного доступа к определенным видам лечения в различных клиниках во всех регионах,

- 3) необходимость в оценке определенных видов медицинской деятельности, ресурсов медицинской организации и т. д., проведение аудитов которых не предусмотрено протоколами стандартного контроля качества;
- 4) потребность в совершенствовании отдельных показателей медицинской практики, в адаптации системы контроля качества в соответствии с требованиями новых клинических рекомендаций и нормативно-правовых актов;
- 5) потребность в совершенствовании механизмов поддержания качества медицинской деятельности на заданном уровне.

Таким образом, программы специализированных аудитов медицинских процессов чаще всего «запускаются» в связи с переходом стандартов качества определенных этапов лечения на более высокий уровень, хотя также не исключается возможность применения специализированных аудитов в ряде стран при совершенствовании механизмов поддержания качества на достигнутом ранее уровне.

Для решения конечных задач аудита, заключающихся в совершенствовании онкологической помощи, необходима разработка индикаторов с соответствующими цифровыми контрольными значениями, отражающими нормативы высокого стандарта качества. Необходимо внедрение в систему регулярного внутреннего аудита набора индикаторов, по которым следует добиться соответствия медицинской деятельности на местах принятым нормативам.

ФИНАНСОВАЯ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ

Авторы не имеют финансовой заинтересованности. Подготовка статьи не поддерживалась каким либо грантом.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитрий А. Андреев, ученая степень «doctor», присужденная в Erasmus University Medical Center (Нидерланды), ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Асан Ю. Кашурников, к. м. н., врач-онколог, ведущий специалист, отдел методологии и эффективности деятельности учреждений здравоохранения по профилю онкология/сектор по реализации национальных проектов, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: sic4@ya.ru

Александр А. Завьялов, д. м. н., профессор; врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-9-19

For citation: Andreev D. A., Kashurnikov A. Yu., Zavyalov A. A. Analysis of the scope of surgical breast cancer treatment in countries with the low associated mortality-to-incidence ratio (review). *Malignant Tumours*. 2020; 11 (1), 9–19 (In Russ)

ANALYSIS OF THE SCOPE OF SURGICAL BREAST CANCER TREATMENT IN COUNTRIES WITH THE LOW ASSOCIATED MORTALITY-TO-INCIDENCE RATIO (REVIEW)

D. A. Andreev, A. Yu. Kashurnikov, A. A. Zavyalov

The State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia

Abstract: The worldwide implementation of «breakthrough» surgical approaches such as breast-conserving techniques, the development of mammaplasty, as well as new guidelines for performing biopsy of sentinel lymph nodes incentivized the transition to a higher level of quality in breast cancer care. This review summarizes the modern tendencies in audits of main breast cancer surgical treatments based on last experience of few countries demonstrating the low breast cancer mortality and high incidence (lowest breast cancer mortality-to-incidence ratio).

Keywords: audit, quality indicators, breast cancer, surgery

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmitry A. Andreev, M. D., Ph. D., Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, the State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Asan Yu. Kashurnikov, M. D., Ph. D., Leading Specialist, Department of Methodology and Efficiency of Health Care Institutions in the Field of Oncology / Sector for the Implementation of National Projects, State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia. e-mail: sic4@ya.ru

Aleksander A. Zavyalov, M. D., Ph. D., DSc, Professor of Oncology, Head of the Scientific — Clinical Department of the State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru,

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verhoeven D, Allemani C, Kaufman C, Mansel R, Siesling S, Anderson B. Breast Cancer: global quality care optimizing care delivery with existing financial and personnel resources. *ESMO open*. 2020;4 (Suppl 2):e000 861.
2. Malycha P, Tyson S. National breast surgery audit. *Aust N Z J Surg* [Internet]. 2000 Dec 5;70 (12):834–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1622.2000.02002.x>
3. Marinkovic M, Djordjevic N, Djordjevic L, Ignjatovic N, Djordjevic M, Karanikolic V. Assessment of the quality of life in breast cancer depending on the surgical treatment [published online ahead of print]. *Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Oct 24; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33099655>
4. Nasser JS, Chung WHJ, Gudal RA, Kotsis S V, Momoh AO, Chung KC. Quality Measures in Postmastectomy Breast Reconstruction: Identifying Metrics to Improve Care. *Plast Reconstr surgery Glob open*. 2020 Feb;8 (2):e2630.
5. van Bommel ACM, Spronk PER, Vrancken Peeters M-JTFD, Jager A, Lobbes M, Maduro JH, Mureau MAM, Schreuder K, Smorenburg CH, Verloop J, Westenend PJ, Wouters MWJM, Siesling S, Tjan-Heijnen VCG, van Dalen T. Clinical auditing as an instrument for quality improvement in breast cancer care in the Netherlands: The national NABON Breast Cancer Audit. *J Surg Oncol*. 2017 Mar;115 (3):243–9.
6. Spronk PER, Volders JH, van den Tol P, Smorenburg CH, Vrancken Peeters M-JTFD. Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy; data from the Dutch Breast Cancer Audit. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2019 Feb;45 (2):110–7.

7. Cuncins-Hearn A V, Boulton M, Babidge W, Zorbas H, Villanueva E, Evans A, Oliver D, Kollias J, Reeve T, Maddern G. National breast cancer audit: overview of invasive breast cancer management. *ANZ J Surg.* 2006 Aug;76 (8):745–50.
8. Jeevan R, Cromwell DA, Browne JP, Caddy CM, Pereira J, Sheppard C, Greenaway K, van der Meulen JHP. Findings of a national comparative audit of mastectomy and breast reconstruction surgery in England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2014 Oct;67 (10):1333–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908545>
9. Wang C, Li X, Su S, Wang X, Li J, Bao X, Liu M. Factors analysis on the use of key quality indicators for narrowing the gap of quality of care of breast cancer. *BMC Cancer.* 2019 Nov;19 (1):1099.
10. Eijkelboom A, Luyendijk M, Maaren M van, Munck L de, Schreuder K, Siesling S, Verloop J. © IKNL, oktober 2020. Borstkanker in Nederland trends 1989–2019 gebaseerd op cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie [Internet]. 2020. Available from: [https://borstkanker.nl/sites/default/files/2020-10/Rapport Borstkanker in Nederland. pdf](https://borstkanker.nl/sites/default/files/2020-10/Rapport%20Borstkanker%20in%20Nederland.pdf)
11. Золотой стандарт диагностики и лечения рака молочной железы. Российское общество онкомаммологов. Версия 1.0 [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 10]. Available from: [http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020. pdf](http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf)
12. Stordeur S, Vrijens F, Beirens K, Vlayen J, Devriese S, Van Eycken E. Kwaliteitsindicatoren in oncologie: borstkanker. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2010. KCE Reports 150A. D2010/10.273/99 [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/kce_150a_borstkanker. pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/kce_150a_borstkanker.pdf)
13. Weber WP, Morrow M, Boniface J de, Pusic A, Montagna G, Kappos EA, Ritter M, Haug M, Kurzeder C, Saccilotto R, Schulz A, Benson J, Fitzal F, Matrai Z, Shaw J, Peeters M-JV, Potter S, Heil J. Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery. *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21 (8):e375–85.
14. Kaufman CS. Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21 (12):111.
15. Urban C, Anselmi KE, Kuroda F, Schwartz JC. Oncoplasty as the standard of care in breast cancer surgery. *Eur Oncol Haematol.* 2014;10 (1):43–7.
16. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet (London, England).* 2021 Jan;397 (10272):387–97.
17. NHS., MRC. GlobalSurg 3. Качество и результаты глобальной онкохирургии: проспективное, международное когортное исследование [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 11]. Available from: canceratlas.cancer.org/the-burden/breast-cancer/
18. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240 (2):205–13.
19. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
20. Kang SY, Kim YS, Kim Z, Kim HY, Kim HJ, Park S, Bae SY, Yoon KH, Lee SB, Lee SK, Jung K-W, Han J, Youn HJ. Breast Cancer Statistics in Korea in 2017: Data from a Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer.* 2020 Apr;23 (2):115–28.
21. National Breast Cancer Audit Reports| National Screening Unit [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.nsu.govt.nz/health-professionals/breastscreen-aotearoa/publications-and-reports/national-breast-cancer-audit>
22. The Royal Australasian College of Surgeons (RACS). BreastSurgANZ Quality Audit. Annual Report 2018. [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.surgeons.org/>
23. Salindera S, Ogilvy M, Spillane A. What are the appropriate thresholds for High Quality Performance Indicators for breast surgery in Australia and New Zealand? *Breast.* 2020 Jun;51:94–101.
24. Wouter Beke, Vlaams minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin. Jaarrapport 2020 Bevolkingsonderzoek [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: [https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/atoms/files/Jaarrapport 2020. pdf](https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/atoms/files/Jaarrapport%202020.pdf)
25. Vlayen J, Stordeur S, Vrijens F, Van Eycken E. Kwaliteitsindicatoren in oncologie: voorwaarden voor het opzetten van een kwaliteitssysteem. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 152A. [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://kce.fgov.be/en/quality-indicators-in-oncology-prerequisites-for-the-set-up-of-a-quality-system>
26. van Dam PA, Tomatis M, Marotti L, Heil J, Mansel RE, Rosselli Del Turco M, van Dam PJ, Casella D, Bassani LG, Danei M, Denk A, Egle D, Emons G, Friedrichs K, Harbeck N, Kiechle M, Kimmig R, Koehler U, Kuemmel S, Maass N, Mayr C, Prové A, Rageth C, Regolo L, Lorenz-Salehi F, Sarlos D, Singer C, Sohn C, Staelens G, Tinterri C, Audisio R, Ponti A. Time trends (2006 - 2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;85:15–22.
27. Borstsparende chirurgie — indicator B6 | UZ Leuven [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.uzleuven.be/nl/borstkanker/kwaliteitsindicatoren-borstkanker/borstsparende-chirurgie-indicator-b6>

28. Consensus Guideline on Breast Surgeon Quality Measurement [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Breast-Surgeon-Quality-Measurement.pdf>
29. Landercasper J, Bailey L, Buras R, Clifford E, Degnim AC, Thanasoulis L, Fayanju OM, Tjoe JA, Rao R. The American Society of Breast Surgeons and Quality Payment Programs: Ranking, Defining, and Benchmarking More Than 1 Million Patient Quality Measure Encounters. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24 (10):3093–106.
30. The American Society of Breast Surgeons. Mastery of Breast SurgerySM [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://masterybreastsurgeons.org/>
31. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Uitvoeringskader bevolkingsonderzoek borstkanker [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.rivm.nl/documenten/uitvoeringskader-bevolkingsonderzoek-borstkanker>
32. Copyright © 2019 Stichting DICA. Alle rechten voorbehouden. NABON breast cancer audit (NBCA) jaarverslag uitkomsten 2019. 16 oktober 2020 [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://dica.nl/media/2511/NBCA_Jaarverslag_2019.pdf
33. Copyright © 2019 Stichting DICA. Alle rechten voorbehouden. NBCA indicatoren 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 21]. Available from: https://dica.nl/media/2453/NBCA_indicatoren_2019.pdf
34. NHS Digital. Breast Screening Programme. [Internet]. [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/breast-screening-programme/england---2019-20>
35. NHS Breast Screening Programme & Association of Breast Surgery. An audit of screen detected breast cancers for the year of screening April 2018 to March 2019 [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/311352/nhs-bsp-abs-audit-2018-2019.pdf>
36. The Health Foundation. Breast cancer care Quality indicators. [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 20]. Available from: https://www.health.org.uk/sites/default/files/2019-11/breast_cancer_care_quality_indicators_-_q04a_the_measurement_maze.pdf
37. NICE. Breast cancer. [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs12/chapter/Introduction>
38. NABCOP. Healthcare Quality Improvement Partnership. National Audit of Breast Cancer in Older Patients [Internet]. London; 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.nabcop.org.uk/>
39. NHS. National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit, Annual Report [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-mastectomy-and-breast-reconstruction-audit-annual-report>
40. The Royal College of Surgeons of England. National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit — Fourth Report [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.rcseng.ac.uk/library-and-publications/rcs-publications/docs/mastectomy-breast-4/>
41. Jeevan R. Reconstructive utilisation and outcomes following mastectomy surgery in women with breast cancer treated in England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Feb;102 (2):110–4.
42. The Association of Breast Surgery. UK National Flap Registry [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://associationofbreastsurgery.org.uk/>

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-20-28

Цитирование: Кучин Д.М., Колесник Я.И., Торгомян Г.Г., Загайнов В.Е. Факторы, влияющие на общую выживаемость при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы. Опыт одного центра. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 20–28

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ПРОТОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Д.М. Кучин¹, Я.И. Колесник², Г.Г. Торгомян², В.Е. Загайнов^{1,2}

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме:

Цель. Определить ведущие факторы, оказывающие влияние на общую выживаемость (ОВ). Выделить когорту пациентов с наилучшим прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 268 пациентов, 128 мужчин и 140 женщин средним возрастом 59±10,53 (от 30 до 83) лет. Для многофакторного анализа и анализа выживаемости отобраны больные, которым была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы.

Результаты. В нашем исследовании показано, что на ОВ статистически значимо влияет морфологически подтвержденная инвазия опухоли в сосудистую стенку, которая выявилась лишь у 30% больных, перенесших ГПДР с резекцией магистральных сосудов. Уровень онкомаркера СА19-9 более 500 ЕД/л был выявлен в 32,3% случаев и является фактором, достоверно ухудшающим ОВ. Пациенты с высокодифференцированной аденокарциномой имеют достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявлена умеренно-или низкодифференцированная аденокарцинома ($p=0,014$; медиана 26 месяцев, 95% ДИ 4,4–47,6 против медианы 17 месяцев, 95% ДИ 15–19, и медианы 13 месяцев, 95% ДИ 5–21). Кроме того, положительное влияние на отдаленные результаты оказывает применение адъювантной химиотерапии (ХТ) ($p=0,0001$; медиана 26 месяцев, 95% ДИ 21,7–30,3 против медианы 13 месяцев, 95% ДИ 11,3–14,7).

Заключение. Высокая степень дифференцировки опухоли и применение ХТ в адъювантном режиме достоверно увеличивают ОВ пациентов. Низкая степень дифференцировки опухоли, уровень СА19-9 более 500 Ед/мл и гистологически верифицированная инвазия опухоли в стенку магистральных сосудов достоверно ухудшают прогноз этих пациентов.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, общая выживаемость, многофакторный анализ

ВВЕДЕНИЕ

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы является самым распространенным гистологическим подтипом среди опухолей поджелудочной железы, в настоящее время оставаясь одной из ведущих причин летальных исходов от онкологических заболеваний во всем мире [1–3]. В последнее десятилетие послеоперационную летальность у этой группы больных удалось снизить до 3%, а применение послеоперационной ХТ позволило увеличить общую 5-летнюю выживаемость после радикальной операции до 30% [4,5]. Однако около 50% пациентов после оперативного вмешательства не получают адъювантное лечение или

получают его не в полном объеме, что связано с развитием послеоперационных осложнений или неудовлетворительным общесоматическим статусом пациентов [6,7]. Общая 5-летняя выживаемость у группы пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы остается низкой — менее 8% [4]. При первичном обращении резектабельные опухоли регистрируются всего у 13,2%–21,2% пациентов, в остальных случаях диагностируются или метастатическое поражение, или местнораспространенная опухоль, не позволяющая выполнить радикальное оперативное вмешательство [8]. К тому же, выполнение радикальной операции и проведение послеоперационного лечения не позволяет излечить больных, и в большинстве

случаев рецидива заболевания возникает через 1–2 года, а медиана выживаемости составляет всего 18 месяцев [9]. Понимание факторов риска рецидива заболевания и факторов, влияющих на ОВ, позволяет индивидуализировать лечение и определять его тактику [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном анализе было исследовано 268 пациентов, 128 мужчин и 140 женщин средним возрастом $59 \pm 10,53$ (от 30 до 83) лет. Для анализа отобраны больные, которым была выполнена ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы (согласно стандартам объема операции и периоперационному ведению) на базе клинической больницы №1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России с 2007 по 2019 гг.

Цель работы — определить ведущие факторы, оказывающие влияние на ОВ, а также выделить когорту пациентов с наилучшим прогнозом заболевания.

Критерии включения пациентов: выполненная ГПДР, гистологически-верифицированная аденокарцинома головки поджелудочной железы. Критерии исключения: морфологическая конверсия диагноза, проведение неоадъювантной терапии. Наблюдение за пациентами осуществлялось посредством телефонных звонков и последующим осмотром каждые 3 месяца.

Выживаемость без признаков болезни не исследовалась ввиду невозможности отследить время прогрессии или рецидива у умерших пациентов, наблюдавшихся амбулаторно.

Исследование уровня СА19-9 оценивалось на момент госпитализации в предоперационном периоде, при уровне щелочной фосфатазы не более 250 Ед/л. Дифференцировка опухоли, границы резекции, периневральная и сосудистая инвазии определялись при патоморфологическом исследовании. Т-, N- и М-статусы устанавливались согласно 7-му пересмотру классификации TNM Союзом Международного контроля рака (UICC).

За осложнения были приняты II–IV типы осложнений по Clavien–Dindo.

В исследовании когорты пациентов, получавшая адъювантную ХТ, не была разделена на подгруппы, соответствующие проведенным режимам терапии, ввиду большого количества незавершенных курсов.

Для статистической обработки использовался пакет программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24.0. Оценка распределения долей проводилась методами однофакторного дисперсионного анализа, критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Первичным критерием оценки выживаемости установлена ОВ как промежуток в месяцах между датой хирургического лечения и смертью от любой причины. Цензурированы живые пациенты на момент контрольного осмотра. ОВ больных представлена в виде медианы, 95% доверительного интервала (ДИ), графически в виде кривых Каплана–Майера. Различия в выживаемости между группами определены лог-ранговым методом. Мультифакторный

анализ выживаемости проведен способом логистической регрессии с расчетом отношения рисков (ОР). Введение факторов, оказавших значимое влияние на прогноз в однофакторных моделях, в многофакторную регрессионную модель осуществляли обратным пошаговым методом. Для удобства статистической обработки непрерывную переменную СА19-9, трансформировали в порядковую, с шагом, наиболее часто используемым в литературе, возраст пациентов — относительно медианы. Критический уровень достоверности принят за 0,05. Все сравнения были двусторонние.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2007 по 2019 гг. на базе клинической больницы было выполнено 539 ГПДР, из них — 284 по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы. При формировании выборки были исключены пациенты, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия. Таким образом, в исследование вошли 268 пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы (128 мужчин и 140 женщин, средний возраст $59 \pm 10,53$). Медиана ОВ этой группы составила 17 мес. (95% ДИ 15,0–19,0) (табл. 1).

С 2007 по 2014 ГПДР выполнялась в расширенном варианте (80 больных), а начиная с 2014 года всем пациентам выполнялась стандартная панкреатодуоденальная резекция (188 больных). При оценке ОВ нами не было отмечено статистически значимых отличий между данными группами ($ОР = 1,18$, 95% ДИ 0,885–1,594, $p = 0,251$). Также в нашем исследовании не было продемонстрировано разницы в медианах ОВ между группами пациентов с резекцией R0 и R1 ($p = 0,468$, медиана 18 мес., 95% ДИ 15,2–20,8; против медианы 16 мес., 95% ДИ 11,8–20,1), ($ОР = 0,879$, 95% ДИ 0,616–1,255, $p = 0,478$). Изучать края резекции согласно международным рекомендациям в нашем центре начали с 2016 года [11,12].

В данной выборке пациентов резекция магистральных сосудов, в большинстве случаев вен, выполнялась в 42,5% случаях. При анализе выживаемости была выявлена статистически значимая разница в медиане между группами больных ($p = 0,03$), которым выполнялась сосудистая резекция (медиана 15 мес., 95% ДИ 12,3–17,7) и которым она не выполнялась (медиана 19 мес., 95% ДИ 16,0–22,0). Однако при дальнейшем исследовании было выявлено, что на ОВ статистически значимо влияет морфологически подтвержденная инвазия опухоли в сосудистую стенку, которая выявилась лишь у 30% больных перенесших ГПДР с резекцией магистральных сосудов. У остальных 70% пациентов, которым выполнялась реконструкция венозного русла, ОВ оказалась аналогична группе больных, которые не подвергались вмешательству на сосудах (рис. 1).

Также результаты выживаемости не зависели от типа резекции магистрального сосуда, применения синтетического протеза и протяженности резецируемых вен. (рис. 2). Периневральная инвазия была диагностирована

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов

Фактор	N	%
Возраст		
< 60	109	40.7
≥ 60	159	59.3
Пол		
Мужской	128	47.8
Женский	140	52.2
Лимфодиссекция		
D2	188	70.1
D3	80	29.9
Резекция сосудов		
Нет	154	57.5
Да	114	42.5
Типы резекций		
Тангенциальная резекция	36	13.4
Циркулярная резекция	61	22.8
Протезирование	16	6
Инвазия в сосуды		
Нет	233	86.9
Да	35	13.1
Перинеуральная инвазия		
Нет	171	63.8
Да	97	36.2
Осложнения		
Нет	221	82.5
Да	47	17.5
Адъювантная ХТ		
Нет	170	63.4
Да	98	36.6
СА19-9		
< 37 Ед/мл	54	30.7
37–500 Ед/мл	65	37
> 500 Ед/мл	57	32.3
R статус		
R0	218	81.3
R1	50	18.7
N статус		
N0	165	61.6
N1	81	30.2
N2	22	8.2
G статус		
G1	46	17.2
G2	177	66
G3	45	16.8

N — количество, ХТ — химиотерапия

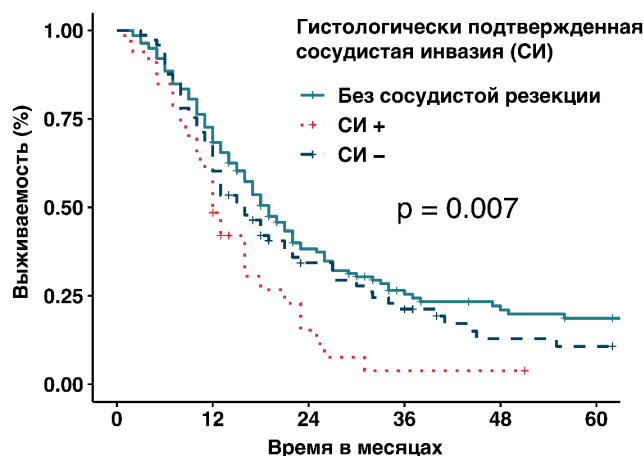


Рисунок 1. Влияние морфологически подтвержденной сосудистой инвазии на общую выживаемость.

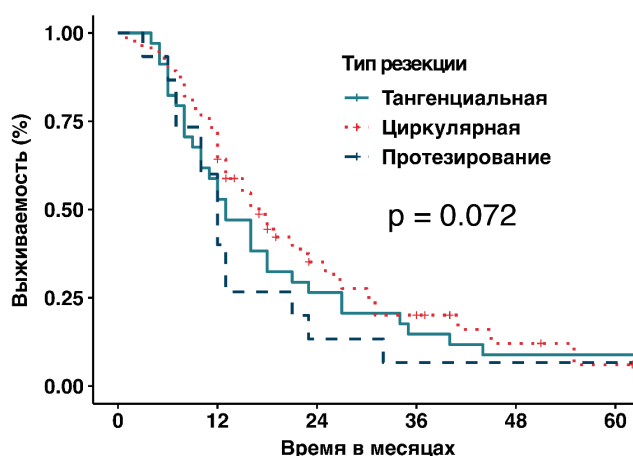


Рисунок 2. Влияние типа резекции на общую выживаемость.

в 36,2% случаях, наличие которой не ухудшало прогноз у данной группы пациентов без статистической значимости ($p = 0,637$; медиана 16 мес., 95% ДИ 14,3–19,7 против медианы 17 мес., 95% ДИ 14,4–19,6; ОР = 1,074, 95% ДИ 0,793–1,455 $p = 0,645$). Также нами не обнаружено влияния на ОВ метастатического поражения лимфатических узлов, которое было диагностировано у 36,3% больных ($p = 0,225$, медиана 15 мес., 95% ДИ 11,8–18,2 против медианы 18 мес., 95% ДИ 15,1–20,8; ОР = 1,19, 95% ДИ 0,89–1,6, $p = 0,236$) среднее количество удаляемых лимфатических узлов при радикальной операции составило 23±3,45.

Развитие послеоперационных осложнений, в том числе III и IV групп по Clavien–Dindo, было отмечено у 17,5% больных, их ОВ была статистически незначимо меньше, по сравнению с пациентами, которые имели гладкий послеоперационный период ($p = 0,925$, медиана 13 мес., 95% ДИ 9,8–16,2 против медианы 18 мес., 95% ДИ 14,9–19,1). Уровень онкомаркера СА19-9 более 500 Ед/л был выявлен в 32,3% случаев, и он является фактором, достоверно ухудшающим

Таблица 2. Анализ выживаемости лог-ранговым методом

Фактор	Медиана ОВ	СО	ДИ для СО	p
Возраст				0,641
< 60	17	1,58	13,9–20,1	
≥ 60	17	1,38	14,3–19,7	
Пол				0,321
Мужской	18	2,50	13,1–22,9	
Женский	16	1,41	13,2–18,8	
Лимфодиссекция				0,240
D2	17	1,18	14,7–19,4	
D3	17	2,60	11,9–22,1	
Резекция сосудов				0,030
Нет	19	1,51	16–22	
Да	15	1,39	12,3–17,7	
Типы резекций				0,072
Тангенциальная резекция	13	2,04	9–17	
Циркулярная резекция	17	2,15	12,8–21,2	
Протезирование	12	1,26	9,5–14,5	
Инвазия в сосуды				0,003
Нет	18	1,31	15,4–20,6	
Да	12	0,92	10,2–13,8	
Перинеуральная инвазия				0,637
Нет	17	1,35	14,4–19,6	
Да	17	1,36	14,3–19,7	
Осложнения				0,925
Нет	18	1,06	15,9–20,1	
Да	13	1,58	9,9–16,1	
Адъювантная ХТ				< 0,0001
Нет	13	0,87	11,3–14,7	
Да	26	2,20	21,7–30,3	
CA19-9				0,018
< 37 Ед/мл	22	3,27	15,6–28,4	
37–500 Ед/мл	20	2,08	15,9–24,1	
> 500 Ед/мл	12	1,19	9,7–14,3	
R статус				0,468
R0	18	1,42	15,2–20,8	
R1	16	2,12	11,8–20,1	
N статус				0,471
N0	18	1,45	15,1–20,8	
N1	16	1,91	12,2–19,7	
N2	13	2,30	8,5–17,5	
G статус				0,014
G1	26	11,03	4,4–47,6	
G2	17	1	15–19	
G3	13	4,08	5–21	

ДИ — доверительный интервал, ОВ — общая выживаемость, N — количество, ХТ — химиотерапия, СО — стандартная ошибка

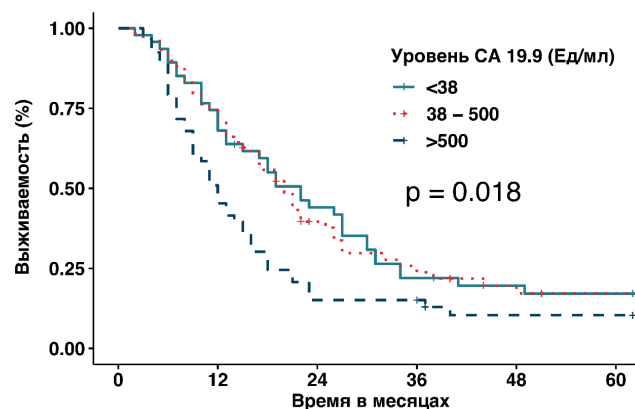


Рисунок 3. Влияние уровня СА19-9 на общую выживаемость.

ОВ, среди тех пациентов, у которых он был оценен (176 из 268, ОР = 1,66, 95% ДИ 1,157–2,369, $p = 0,006$) (рис. 3).

В нашем исследовании было продемонстрировано, что пациенты с высокодифференцированной аденокарциномой имели достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявлена умеренно- или низкодифференцированная аденокарцинома ($p = 0,014$; медиана 26 мес., 95% ДИ 4,4–47,6 против медианы 17 мес.,

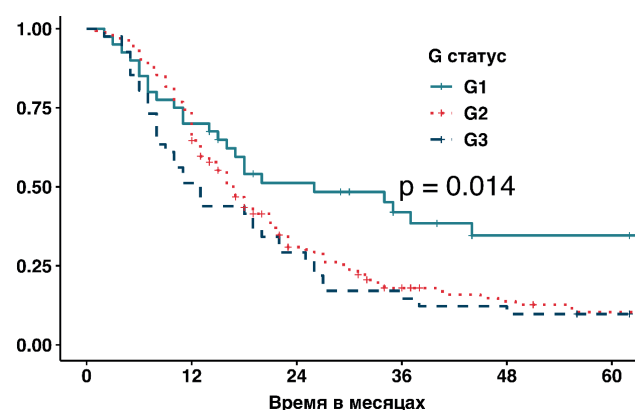


Рисунок 4. Влияние степени дифференцировки опухоли на общую выживаемость.

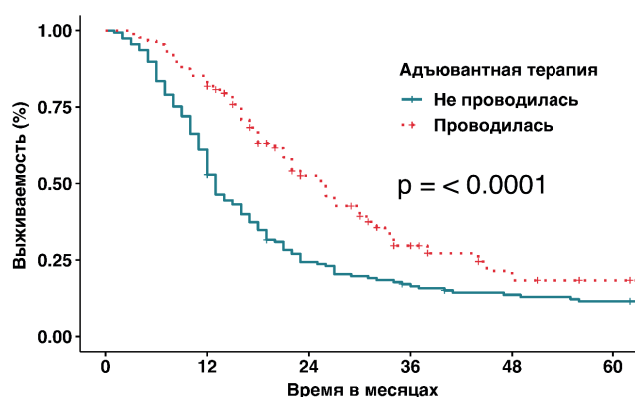


Рисунок 5. Влияние проведения адъювантной ХТ на общую выживаемость.

Собственные исследования

Таблица 3. Анализ факторов выживаемости методом регрессии Кокса

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	ДИ	р	ОР	ДИ	р
Возраст	1,069	0,802–1,425	0,648			
Пол	1,159	0,867–1,526	0,332			
Лимфодиссекция	1,188	0,885–1,594	0,251			
Резекция сосудов	1,357	1,022–1,802	0,035	-	-	0,742
Тангенциальная резекция	1,314	0,895–1,929	0,164			
Циркулярная резекция	1,052	0,749–1,478	0,770			
Протезирование	1,679	0,973–2,896	0,062			
Инвазия в сосуды	1,788	1,199–2,667	0,004	1,681	1,035–2,729	0,036
Периневральная инвазия	1,074	0,793–1,455	0,645			
Осложнения	1,018	0,696–1,489	0,926			
Адьювантная ХТ	0,554	0,406–0,757	< 0,0001	0,548	0,364–0,826	0,004
СА19-9 < 37 ед/мл	0,814	0,562–1,181		0,279		
СА19-9 37–500 ед/мл	0,776	0,543–1,110	0,165			
СА19-9 > 500 ед/мл	1,656	1,157–2,369	0,006	1,444	0,998–2,090	0,051
R статус	0,879	0,616–1,255	0,478			
N0	0,838	0,625–1,123	0,236			
N1	1,189	0,870–1,624	0,277			
N2	1,085	0,650–1,810	0,755			
G1	0,570	0,373–0,870	0,009	0,588	0,367–0,943	0,027
G2	1,164	0,859–1,578	0,327			
G3	1,355	0,946–1,939	0,097			

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОБ — общая выживаемость

95% ДИ 15–19, и медианы 13 мес., 95% ДИ 5–21). (рис. 4). Также положительное влияние на ОБ оказывает применение адьювантной ХТ, что позволяет увеличить медиану выживаемости в 2 раза по сравнению с группой пациентов, которые по разным причинам не смогли получить после операции дополнительное лечение ($p = 0,0001$; медиана 26 мес., 95% ДИ 21,7–30,3 против медианы 13 мес., 95% ДИ 11,3–14,7, ОР = 0,55, 95% ДИ 0,406–0,757, $p = 0,0001$), (рис. 5, табл. 2).

При многофакторном анализе мы оценивали влияние различных факторов на ОБ. Из проанализированных данных можно сделать вывод о том, что проведение адьювантной ХТ (ОР = 0,548, 95% ДИ 0,364–0,826, $p = 0,004$), высокая дифференцировка опухоли (ОР = 0,588, 95% ДИ 0,367–0,943, $p = 0,027$) являются благоприятными факторами прогноза. Напротив, повышение уровня СА19-9 выше 500 ед/мл (ОР = 1,444, 95% ДИ 0,998–2,090, $p = 0,051$) и истинная сосудистая инвазия (ОР = 1,681, 95% ДИ 1,035–2,729, $p = 0,036$) достоверно снижают ОБ больных (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрированы ретроспективные результаты лечения пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы в рамках одного

высокоспециализированного центра. В связи с тем, что анализ проводился за 13-летний период, схемы лечения данного заболевания менялись неоднократно. Часть пациентов получало только хирургическое лечение, другим в дополнение к операции проводилось химиотерапевтическое лечение.

Как и многие другие хирурги, мы пытались увеличить выживаемость пациентов применением расширенной панкреатодуоденальной резекции [13]. Но, к сожалению, расширение объема оперативного лечения не привело к достоверному увеличению продолжительности жизни. В настоящее время в нашем центре в большинстве случаев используется стандартная ГПДР. Также мы не получили достоверного влияния края резекции на ОБ, хотя большинство авторов считают это фактор одним из основных [14,15]. Однако в 2019 году вышла публикация Timmers и соавторов, в которой они отмечают, что наличие R1 резекции достоверно ухудшает прогноз ОБ лишь у больных, у которых были диагностированы метастазы в лимфатических узлах. Если же метастазы не были выявлены, то выживаемость больных с резекцией R0 и R1 достоверно не отличалась [16]. Мы также не обнаружили влияния метастатического поражения лимфатических узлов на ОБ. Аналогичные результаты получены и Imamura с соавторами, которые они опубликовали в 2019 году [17]. Однако другое исследование показывает, что наличие метастазов в лимфатических узлах

достоверно ухудшает медиану выживаемости с 39 месяцев до 22 месяцев. При более глубоком анализе результатов данного исследования, обнаруживается, что у пациентов с метастатическим поражением двух и менее лимфатических узлов медиана выживаемости составила 35,5 месяцев, что достоверно не отличается от группы больных без метастазов. Медиана выживаемости пациентов с поражением трех и более лимфатических узлов составила 23 месяца. В представляемом нами анализе больных с поражением трех и более лимфатических узлов было 10% (N=9), и в связи с небольшим количеством этих пациентов достоверно оценить влияние этого фактора невозможно.

В нашем исследовании продемонстрировано отрицательное влияние морфологически подтвержденной инвазии в стенку магистральной вены на ОВ. Однако более чем в 70% случаев у пациентов, которым была выполнена резекция магистральных сосудов, инвазия не была подтверждена, и эти больные имели схожие сроки ОВ с пациентами без резекции сосудов. В 2016 году было опубликовано большое исследование, в которое вошли 406 пациентов перенесших ГПДР с резекцией магистральных сосудов. Ramacciato и соавторы [18] также продемонстрировали, что на ОВ влияет только морфологически доказанная сосудистая инвазия, которая ухудшает 5-летнюю выживаемость с 31 месяцев до 15 месяцев. Но в данной работе истинная сосудистая инвазия была подтверждена в 56,7% случаев, в других публикациях этот процент варьировал от 10% до 55% [19]. Несколько другие результаты опубликовали Prakash и соавторы в 2019 г. Они продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в продолжительности жизни пациентов с морфологически подтвержденной сосудистой инвазией и без нее. Однако стоит обратить внимание на то, что хирургическое лечение выполнено всем пациентам после неoadъювантной терапии [20].

Imamura с соавторами в 2019 году опубликовали материалы своего исследования, в котором продемонстрировали, что на выживаемость влияет только подтвержденная предоперационной компьютерной томографией протяженность контакта опухоли с сосудистой стенкой (более 20 мм), а угол охвата не оказывает никакого влияния [17]. Вероятнее всего, у большинства пациентов с протяженным контактом опухоли с сосудами инвазия будет являться истинной. В настоящий момент точность определения вовлечения магистральных сосудов в опухолевый процесс с помощью КТ диагностики составляет около 80% [21]. Видимо, пациентам с истинной сосудистой инвазией (контакт опухоли с сосудистой стенкой по данным предоперационного КТ более 20 мм) показано проведение предоперационного лечения для улучшения ОВ.

Определение уровня онкомаркера СА19-9 является стандартным инструментом в диагностике и мониторинге протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Высокие значения СА19-9 при исходно резектабельных опухолях ассоциированы со снижением ОВ пациентов в послеоперационном периоде и, по мнению ряда авторов, являются показанием к проведению неoadъювантной ХТ [22]. По результатам других авторов, снижение уровня СА19-9 более, чем на 50% от исходного, при резектабельных опухолях поджелудочной железы после проведения неoadъювантной ХТ связано с увеличением выживаемости [23]. Снижение СА19-9 при неоперабельных или метастатических опухолях поджелудочной железы после проведения ХТ также свидетельствует о лучшей выживаемости пациентов [24]. Таким образом, уровень СА19-9 имеет прогностическое значение как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. В нашем исследовании выявлена закономерность, что при повышении уровня СА19-9 выше 500 ммоль/л достоверно ухудшается ОВ пациентов. Схожие данные получены у ряда зарубежных авторов [25].

Одним из факторов, достоверно влияющих на ОВ, в нашем исследовании стала высокая степень дифференцировки опухоли, при которой кумулятивная 3-летняя выживаемость составила 42%, 5-летняя — 34% против 18% и 10% в группе пациентов с низкой и умеренной степенью дифференцировки, соответственно. Аналогичные данные были получены Kordosh и соавторами, на основании ретроспективного анализа более чем 70 тысяч пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [26]. М. Tanaka в 2019 г. опубликовал работу, в которой продемонстрировал, что больные с низкодифференцированной аденокарциномой имеют худшие результаты ОВ, и после радикального оперативного лечения и ХТ медиана выживаемости в этой группе пациентов не превышает 15 месяцев [27].

В нашем ретроспективном анализе продемонстрировано, что высокая степень дифференцировки опухоли и применение ХТ в адъювантном режиме достоверно увеличивают ОВ. Низкая степень дифференцировки опухоли, уровень СА19-9 более 500 Ед/мл и гистологически верифицированная инвазия опухоли в стенку магистральных сосудов достоверно ухудшают прогноз этих пациентов.

Учитывая результаты проведенного исследования, мы можем сделать вывод, что больные с низкой степенью дифференцировки опухоли, уровнем онкомаркера СА19-9 более 500 Ед/мл и подозрением на сосудистую инвазию (по данным предоперационного исследования) являются кандидатами на проведение неoadъювантного лечения даже при резектабельном статусе.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денис М. Кучин, к. м. н., хирург-онколог онкологического отделения, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

Ян И. Колесник, хирург-онколог, ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Собственные исследования

Гайк Г. Торгомян, ординатор кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Владимир Е. Загайнов, д. м. н., главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, главный специалист по хирургии, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-20-28

For citation: Kuchin D. M., Kolesnik Ya. I., Torgomyan H. G., Zagainov V. E. Factors affecting overall survival in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Experience of one center. Malignant Tumours. 2021; 11 (1), 20–28 (In Russ.)

FACTORS AFFECTING OVERALL SURVIVAL IN DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREATIC HEAD. EXPERIENCE OF ONE CENTER

D. M. Kuchin¹, Ya. I. Kolesnik², H. G. Torgomyan², V. E. Zagainov^{1, 2}

¹ Privolzhsky Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Summary:

Purpose. To identify major factors affecting the overall survival (OS). To select the cohort of patients with the best prognosis.

Materials and methods. A retrospective analysis included data of 268 patients, 128 men and 140 women, with median age of 59±10,53 (30 to 83) years. For multivariate analysis of survival, patients were selected who underwent pancreaticoduodenectomy (PD) for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head.

Results. Our study demonstrated that histologically verified vascular invasion (detected only in 30 % of patients who underwent PD with resection of the major vessels) statistically significantly affected the OS. The increased CA19-9 level over 500 U / L (detected in 32,3 % of cases) is the factor that significantly worsens the OS. Patients with high grade adenocarcinoma have significantly better survival rates compared with patients who have moderately or poorly differentiated adenocarcinoma ($p = 0.014$; median 26 months, 95 % CI 4.4–47.6 versus median 17 months, 95 % CI 15–19, an median: 13 months, 95 % CI 5–21, respectively). Also, the use of adjuvant chemotherapy has a positive effect on long-term outcomes ($p = 0.0001$; median 26 months, 95 % CI 21.7–30.3 versus median 13 months, 95 % CI 11.3–14.7).

Conclusion. A well-differentiated tumor and the use of adjuvant chemotherapy significantly increase the OS of patients. Poorly differentiated tumor, CA19-9 level over 500 U / mL and the histologically confirmed vascular invasion significantly worsen the prognosis of these patients.

Key words: pancreaticoduodenectomy, ductal adenocarcinoma of the pancreas, overall survival, multivariate analysis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Denis M. Kuchin, MD, PhD, Surgical Oncologist, Oncology Department, Privolzhsky Regional Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Yan I. Kolesnik, Surgical Oncologist, Assistant of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Hayk G. Torgomyan, Resident of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Vladimir E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Chief Consulting Transplant Physician of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Chief Specialist in Surgery, Privolzhsky Regional Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, № 1. P. 7–30.
2. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries// *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, № 6. P. 394–424.
3. Allemani C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD- 3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries// *The Lancet*. 2018. Vol. 391, № 10 125. P. 1023–1075.
4. Strobel O. et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery// *Nature Reviews Clinical Oncology*. Springer US, 2019. Vol. 16, № 1. P. 11–26.
5. Hackert T. et al. The TRIANGLE operation — radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study// *Hpb. International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc.*, 2017. Vol. 19, № 11. P. 1001–1007.
6. Bilimoria K. Y. et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U. S.: Utilization, outcomes, and the effect of hospital volume// *Cancer*. 2007. Vol. 110, № 6. P. 1227–1234.
7. Altman A. M. et al. Completion of Adjuvant Chemotherapy After Upfront Surgical Resection for Pancreatic Cancer Is Uncommon Yet Associated With Improved Survival// *Annals of Surgical Oncology*. Springer International Publishing, 2019. Vol. 26, № 12. P. 4108–4116.
8. Huang L. et al. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: An international large-scale study highlighting large variations// *Gut*. 2019. Vol. 68, № 1. P. 130–139.
9. Luberic K. et al. Has survival improved following resection for pancreatic adenocarcinoma? // *American Journal of Surgery*. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 214, № 2. P. 341–346.
10. Tian X. et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after surgery// *Journal of Pancreatology*. 2019. Vol. 2, № 1. P. 22–27.
11. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma Version 2. 2021 — February 25, 2021 URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
12. Ducreux M. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, № Supplement 5. P. v56 — v68.
13. Kuchin D.M. et al. Extensive gastropancreatoduodenal resections in the treatment of ductal carcinoma of the head of pancreas // *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2012. Vol. 2012, № 3. P. 54–59.
14. Gillen S. et al. Preoperative /neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages// *PLoS Medicine*. 2010. Vol. 7, № 4. P. 1–15.
15. Versteijne E. et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer// *British Journal of Surgery*. 2018. Vol. 105, № 8. P. 946–958.
16. Tummers W. S. et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery// *British Journal of Surgery*. 2019. Vol. 106, № 8. P. 1055–1065.
17. Imamura T. et al. Prognostic role of the length of tumour — vein contact at the portal — superior mesenteric vein in patients having surgery for pancreatic cancer// *British Journal of Surgery*. 2019. Vol. 106, № 12. P. 1649–1656.
18. Ramacciato G. et al. Pancreatectomy with Mesenteric and Portal Vein Resection for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Multicenter Study of 406 Patients// *Annals of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 23, № 6. P. 2028–2037.
19. Yu X. Z. et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: A meta-analysis// *European Journal of Surgical Oncology*. 2014. Vol. 40, № 4. P. 371–378.
20. Prakash L. R. et al. Significance of Cancer Cells at the Vein Edge in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Following Pancreatectomy with Vein Resection// *Journal of Gastrointestinal Surgery. Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020. Vol. 24, № 2. P. 368–379.
21. Kim M. et al. Prediction and clinical implications of portal vein /superior mesenteric vein invasion in patients with resected pancreatic head cancer: the significance of preoperative CT parameters// *Clinical Radiology. The Royal College of Radiologists*, 2018. Vol. 73, № 6. P. 564–573.
22. Bergquist J. R. et al. Carbohydrate antigen 19–9 elevation in anatomically resectable, early stage pancreatic cancer is independently associated with decreased overall survival and an indication for neoadjuvant therapy: A national cancer database study// *Journal of the American College of Surgeons. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 223, № 1. P. 52–65.
23. Reni M. et al. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma// *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 11. P. 2786–2792.

Собственные исследования

24. Haas M. et al. Prognostic value of CA19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy// Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2013. Vol. 139, № 4. P. 681–689.
25. Goh S. K. et al. Serum carbohydrate antigen 19–9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeons// ANZ Journal of Surgery. 2017. Vol. 87, № 12. P. 987–992.
26. Kardosh A. et al. Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer: A California Population-Based Study// Pancreas. 2018. Vol. 47, № 8. P. 958–966.
27. Tanaka M. et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer // British Journal of Surgery. 2019. Vol. 106, № 12. P. 1590–1601.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-29-36

Цитирование: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Енгибарян М.А. и др. Динамика изменения инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови больных плоскоклеточным раком полости рта при проведении химиотерапии на фоне таргетной терапии цетуксимабом. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 29–36

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ

А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, М.А. Енгибарян, Н.А. Абрамова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, В.С. Мягкова, К.А. Новоселова, Л.А. Рядинская, Ф.В. Алиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация:

Цель. Изучение уровня инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови пациентов плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Материал и методы. В исследование включены данные, полученные от 30 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта со степенью распространенности опухолевого процесса T3–4N0–1M0, которым проводились курсы химиотерапии на фоне таргетной терапии цетуксимабом. Одновременно было обследовано 20 доноров без онкопатологии. В зависимости от эффективности пациенты были поделены на две подгруппы: с выявленной чувствительностью и резистентностью.

Результаты. Установлено, что в сыворотке крови больных до начала курсов химиотерапии и таргетной терапии цетуксимабом уровень двух инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже донорских цифр на 53,5% и 20,3% соответственно. После проведения курсов химиотерапии и цетуксимаба у больных с чувствительностью отмечалась нормализация уровня IGF-1 и значительное его повышение по сравнению с фоновыми значениями — на 87%. Уровень IGF-2 статистически значимо не различался с фоновыми значениями и был на 32,5% ниже донорских. Коэффициент IGF-1/IGF-2 был на 58% выше фоновых значений.

Заключение. Показано, что при проведении химиотерапии и цетуксимаба происходит нормализация уровня IGF-1 у больных с чувствительностью к лечению, о чем свидетельствует повышение концентрации IGF-1 до уровня нормальных значений в крови при наличии эффекта от проводимого лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак языка и слизистой оболочки дна полости рта, цетуксимаб, IGF-1, IGF-2, чувствительность, резистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак полости рта является десятой по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований. Девяносто процентов опухолей полости рта приходится на плоскоклеточные карциномы. У мужчин вероятность развития рака языка и слизистой оболочки дна полости рта в два раза выше, чем у женщин, кроме того, это заболевание развивается раньше у мужчин, чем у женщин (средний возраст: мужчины — 62 года, женщины — 66 лет). Пятилетняя общая выживаемость составляет около 60% и зависит от того, насколько рано опухоль обнаружена, а также от её анатомического расположения [1].

Были определены прогностические факторы рецидива и выживаемости при плоскоклеточном раке полости рта, включающие возраст, пол, стадию по системе TNM и объем опухоли [2–4].

Генетические нарушения, приводящие к трансформации нормальной слизистой оболочки слизистой полости рта в инвазивную плоскоклеточную карциному, представляют собой многоступенчатый сложный гетерогенный процесс, приводящий к канцерогенезу [5].

Мишенями для таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, а также молекулы, контролирующие апоптоз и неоангиогенез.

Таргетные препараты молекулярно-нацеленного действия относятся к различным химическим соединениям.

Собственные исследования

Отдельную группу составляют моноклональные антитела, в частности, цетуксимаб [6]. Различают две основные группы таргетных препаратов: нацеленные на сигнальные пути в опухолевой клетке и нацеленные конкретно на фенотип клетки. Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы основывается на том, что лиганды соединяются с клеточными рецепторами, передавая сигналы через молекулы. Ко второй группе относятся моноклональные антитела, которые блокируют специфические антигены на поверхности клеток.

Цетуксимаб — человеческое и мышинное моноклональное антитело, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), это таргетный препарат, который продемонстрировал свою клиническую активность и был одобрен для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [7].

Препараты первой группы характеризуются тем, что в норме лиганды взаимодействуют с рецепторами клетки, а рецепторы, в свою очередь, передают сигнал через молекулы, что приводит к пролиферации, неоангиогенезу, дифференцировке, апоптозу. Обеспечивается передача сигнала в клетку и далее к его ядру. Моноклональные антитела (МКА) из второй группы способны оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [8,9].

Плоскоклеточная карцинома языка и слизистой оболочки дна полости рта в 80–100% случаев характеризуется повышенной экспрессией эпидермального фактора роста (EGFR) [10]. Недавние успехи в лечении онкологических заболеваний с молекулярной направленностью показали некоторый успех. Системно циркулирующие и локально продуцируемые лиганды активируют EGFR и инициируют внутриклеточные сигнальные каскады. Эта передача сигналов приводит к повышенной пролиферации клеток, устойчивости к апоптотическим стимулам, усилению подвижности клеток и местной продукции ангиогенных факторов. Было показано, что блокада передачи сигналов EGFR посредством системного введения блокирующих антител эффективно снижает фенотипы агрессивных клеток, блокирует ангиогенез и вызывает гибель опухолевых клеток [11].

Особое место среди факторов роста занимает семейство инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов (IGF-1, IGF-2), оказывающих антиапоптотический эффект. IGF-1 и IGF-2 синтезируются в печени под контролем гормона роста [12]. Избыточная продукция инсулиноподобных факторов роста может приводить к повышенной клеточной пролиферации, а в опухолевых клетках — к повышенной инвазии в нормальные ткани и отдаленному метастазированию [13]. Однако, согласно данным литературы, имеются несколько противоречивые результаты, о которых мы упомянем несколько позднее в разделе «обсуждение».

Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типов являются лигандами для рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 типов (IGF-1-R и IGF-2-R). Активация лигандом (IGF-1 или IGF-2) приводит к активации много-

численных сигнальных каскадов, включая MAPK, AKT и mTOR. В клинических и доклинических исследованиях показано, что рецепторы IGF-1 (IGF-1R) и его лигандов IGF-I и IGF-II в развитии и прогрессировании целого ряда злокачественных опухолей человека [11]. Связывание IGF-I или IGF-II с IGF-1R инициирует конформационные изменения в трансмембранной рецепторной тирозинкиназе, которые инициируют аутофосфорилирование и последующую активацию Ras-Raf-митоген-активируемой протеинкиназы. IGF-1R может стимулировать широкий спектр ответов в клетках, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, изменение размера клеток, адгезию и подвижность клеток, а также устойчивость к апоптотическим стимулам [11].

Рецептор IGF-1 (IGF-1R) и пути EGFR имеют общие нижестоящие эффекторы, такие как митоген-активированная протеинкиназа (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), которые, в свою очередь, могут влиять на рост и выживание опухоли.

Передача сигналов через IGF-1R опосредует пролиферацию и устойчивость к апоптозу [14], а передача сигналов через IGF-1R приводит к активации EGFR и устойчивости к цетуксимабу [15].

IGF-2 является небольшим полипептидом, который действует как активирующий лиганд для тирозинкиназы рецептора IGF-1 (IGF-1R) и изоформы А рецептора инсулина [11]. Barnes C.J. с соавторами в 2007 году провели исследование на клеточных линиях опухолей головы и шеи, в котором изучали экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа на фоне воздействия анти-EGFR блокатора цетуксимаба и анти-IGF-1 блокатора — IMC-A12. В результате исследования было показано, что рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа был чрезмерно экспрессирован в клеточных линиях рака головы и шеи, а также была выявлена функциональная гетеродимеризация IGF-1R и EGFR [11].

Что касается исследований по экспрессии инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови, то Schumacher B. с соавторами показали: у больных большими опухолевыми заболеваниями, а также метастатическими процессами наблюдались более низкие концентрации уровня IGF-1. Авторы высказали предположение о том, что при прогрессировании опухолевого процесса снижается выработка IGF-1 в ткани печени [16].

Путь IGF-1R, по-видимому, регулирует передачу сигналов EGFR. Действительно, сверхэкспрессия лиганда EGFR в клеточных линиях стимулирует IGF-1R, что приводит к секреции IGF-1 и ингибированию апоптоза [17].

Следовательно, разумно предположить, что молекулярные маркеры, связанные с путем IGF-1R, могут влиять на противоопухолевую активность ингибиторов EGFR.

В связи с этим нами было проведено исследование по изучению IGF-1 и IGF-2, и изменению их концентрации в крови больных при проведении химиотерапии в сочетании с цетуксимабом.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности терапии на фоне противоопухолевого лечения с применением препарата цетуксимаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта со степенью распространенностью опухолевого процесса T3–4N0–1M0, 22 из них — мужчины (73,3%) и 8 — женщины (26,7%). Средний возраст пациентов — 60–65 лет. По степени дифференцировки преимущественно встречалась умеренно-дифференцированная плоскоклеточная карцинома. Всем больным были проведены курсы химиотерапии по схеме цисплатин 100 мг/м² внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сутки, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м² в 1 день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м² в 8-й и 15-й дни). В зависимости от эффективности все больные были разделены на две подгруппы: с чувствительностью (n=19), которая включала в себя частичную регрессию и стабилизацию процесса, и резистентностью (n=11), подразумевающую прогрессирование заболевания. Одновременно было обследовано 20 относительно здоровых доноров без онкопатологии, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. Оценка эффективности лечения производилась согласно критериям RECIST 1.1. Всем больным до начала противоопухолевого лечения и после двух циклов производился забор крови объемом 9 мл в два этапа.

В крови больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов IGF-1 (мкг/л), IGF-2 (нг/мл) системой Mediagnost (Германия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных в сыворотке крови до начала противоопухолевого лечения уровень инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 был ниже значений доноров на 53,5% и 20,3% соответственно. Коэффициент соотношения IGF-1/IGF-2, характеризующий метаболизм лигандов, у больных до начала лечения был снижен на 43% (см. табл.).

В зависимости от эффективности на фоне проведенного лечения (чувствительности или резистентности), полученные данные распределились следующим образом.

В случае возникновения чувствительности к лечению отмечалась нормализация уровня IGF-1 и значительное его повышение по сравнению с фоновыми значениями (на 87%). Уровень IGF-2 статистически значимо не различался относительно фоновых значений и был на 32,5% ниже донорских. Коэффициент IGF-1/IGF-2 был на 58% выше фоновых значений и не имел статистически значимых различий со значениями у доноров. В подгруппе больных с резистентностью опухолевого процесса уровень IGF-1 остался в пределах фоновых значений, а IGF-2 вырос на 44,4%, что привело к снижению коэффициента IGF-1/IGF-2 на 25%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опираясь на опыт других исследователей по противоопухолевому лечению, мы установили, что выработка IGF-1 непосредственно в опухоли является неблагоприятным фактором, ассоциирующимся с плохой выживаемостью

Таблица. Уровень инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта

Группа исследования		Показатель		
		IGF-1 (мкг/л)	IGF-2 (нг/мл)	IGF-1/IGF-2
Доноры n=20		176,25±11,6	812±71,3	0,21±0,014
Фоновые (исходные) значения n=30		81,99±7,21 ¹ 53,5% ¹	647,6±53,2 ¹ 20,3% ¹	0,12±0,011 ¹ 43% ¹
Общее количество пациентов, включенных в исследование n=30	Чувствительность n=19	153,2±7,89 ² 87% ²	548±41,4 ¹ 32,5% ¹	0,19±0,017 ² 58% ²
	Резистентность n=11	89,77±6,91 ¹ 51% ¹	935±78,9 ² 44,4% ²	0,09±0,008 ^{1,2} 57,1% ¹ 25% ²

¹ Статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в крови доноров;

² Статистически значимо по отношению к соответствующему показателю до начала лечения.

Собственные исследования

у пациентов с колоректальным раком, которые получали цетуксимаб и иринотекан [18]. Авторы предполагают, что аутокринное продуцирование IGF-1 опухолью не влияет на уровень IGF-1 в крови. Повышение же уровня IGF-1 при проведении химиотерапии в крови больных является благоприятным признаком, на данный факт указывает ряд авторов [19], которые отмечали чувствительность к проводимой терапии при повышении IGF-1, но при прогрессировании уровень IGF-1 снижался. О другом благоприятном признаке — повышении IGF-BP3 и IGF-2 в сыворотке — сообщают авторы применимо к саркоме Юинга [20]. В своем исследовании Shao Y. и соавторы указывают на повышение IGFBP3 и IGF-2 при химиотерапевтическом лечении и полагают, что увеличение IGFBP3 и IGF-2 во время лечения является системным отражением положительного ответа на лечение. Повышение этих маркеров при положительной динамике на фоне химиотерапии были отмечены и при раке молочной железы, и при колоректальном раке [18].

Так, Shao Y.Y. с соавторами в 2012 году [20] и Elmashad N. с соавторами в 2015 году [21] показали, что низкая концентрация IGF-1 в крови наблюдались у пациентов с большей опухолевой нагрузкой. Также авторы утверждали, что самое низкое количество циркулирующих IGF-1 было у пациентов, у которых были метастазы, и высказывали предположение, что тяжелое течение заболевания сопровождается снижением выработки IGF-1 в печени [16]. То есть полученные нами данные о повышении уровня IGF-1 при возникновении чувствительности к лечению, согласуются с данными вышеуказанных авторов.

Представленные литературные свидетельства о столь противоречивом поведении компонентов инсулиноподобной сигнальной системы при опухолевой болезни ответа на химиотерапию вносят определенный дискомфорт и заставляют пересматривать уже сложившиеся теории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные об изменении уровня IGF-1 и IGF-2 в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта оказались сопоставимы с результатами ряда авторов, которые в своих исследованиях также указывают на пониженное содержание этих ростовых факторов. Авторы показали, что низкое содержание IGF-1 соответствует более низкой выживаемости. Интересные данные также получены и при других злокачественных новообразованиях [22–24]. Следует отметить, что более низкое содержание IGF-1 у пациентов наблюдается при метастатическом процессе. Существует мнение, что при прогрессировании злокачественной опухоли происходит независимая аутокринная стимуляция опухоли при низких системных концентрациях IGF-1. Инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в организации таких функций, как нормальный клеточный метаболизм, пролиферация и защита от апоптотических стимулов. Однако в литературе имеются сведения, что

инсулиноподобные факторы роста, напротив, могут способствовать нарушению стимуляции, а также развитию и прогрессированию злокачественного роста. Было показано, что IGF-I эффективен между фазами G1 и S клеточного цикла через рецептор IGF-I и увеличивает риск клеточной трансформации за счет увеличения «обновления» клеток [12,25]. Повышение уровня IGF-1 в период проведения противоопухолевой лекарственной терапии в крови больных может являться благоприятным признаком, как считает ряд авторов, отмечавших эффективность на фоне лечения в виде частичной регрессии опухолевого процесса при повышенном содержании IGF-1, тогда как при прогрессировании уровень IGF-1 снижался. При этом авторы предполагают, что аутокринное продуцирование IGF-1 опухолью не влияет на уровень IGF-1 в крови. Можно предположить, что так как выработка IGF происходит в печени [26], то его повышение свидетельствует о более щадящем воздействии химиопрепаратов на гепатоциты с сохранением органом своих функций, следовательно, и способностью больного при необходимости получать большее количество курсов химиотерапии в дальнейшем. Другим объяснением полученных результатов может быть то, что на самом деле нет никакой связи между сывороточными значениями у больных злокачественными процессами и здоровыми людьми, и что современные технологии обнаружения молекул недостаточно надежны или чувствительны к уровням активных молекул, представляющих клинический интерес [16]. Полагаем, что действие цетуксимаба происходит через систему эпидермальных и эндотелиальных систем.

ВЫВОДЫ

Основываясь на всем вышесказанном, можно сделать следующий вывод: при совместном применении химиотерапии и цетуксимаба в случае возникновения чувствительности к проводимому лечению происходит нормализация уровня IGF-1 до нормальных значений, то есть нормализация уровня IGF-1 сопутствует лучшему клиническому эффекту на фоне проводимой терапии.

Полученные данные имеют определенную прогностическую ценность. Полагаем, что инсулиноподобный фактор роста первого типа может служить потенциальным маркером ответа опухоли на терапию, который, несомненно, представляет особый интерес в отношении данной категории пациентов.

Конечно, мы не можем с точностью утверждать, происходит ли нормализация уровня IGF-1 при наличии эффекта от терапии под действием конкретно цетуксимаба у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в данном направлении с определением инсулиноподобных факторов роста первого и второго типов в нескольких временных точках за время проводимого лечения с целью мониторинга и оценки изучаемых параметров.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аза А. Льянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aanet.ru

Елена М. Франциянц, д. м. н., профессор, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Ирина В. Нескубина, старший научный сотрудник лаборатории «Изучения патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: nes kubina.irina@mail.ru

Марина А. Енгигбарян, к. м. н., заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: rnioi@list.ru

Наталья А. Абрамова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: pylulkin@mail.ru

Ирина Л. Попова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: sofira09@rambler.ru

Мария А. Теплякова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Наталья М. Тихановская, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Валерия С. Мягкова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Кристина А. Новоселова, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: knovoselova@me.com

Людмила А. Рядинская, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Фаина В. Алиева, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: top.per@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-29-36

For citation: Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Neskubina I. V., Engibaryan M. A. et al. Dynamics of changes in type 1 and 2 insulin-like growth factors in the blood of patients with oral squamous cell cancer after targeted therapy with cetuximab. *Malignant Tumours*. 2021; 11 (1), 29–36 (In Russ.)

DYNAMICS OF CHANGES IN TYPE 1 AND 2 INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CANCER AFTER TARGETED THERAPY WITH CETUXIMAB

A. A. Lyanova, L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, I. V. Neskubina, M. A. Engibaryan, N. A. Abramova, I. L. Popova, M. A. Teplyakova, N. M. Tikhonovskaya, V. S. Myagkova, K. A. Novoselova, L. A. Ryadinskaya, F. V. Alieva

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract:

Objective. Studying the blood levels of type 1 and 2 insulin-like growth factors in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa depending on the therapy effect.

Materials and Methods. The study included data from 30 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa T3–4N0–1M0 who received chemotherapy cycles together with targeted therapy with cetuximab. Twenty non-cancer donors were examined as well. Depending on the therapy effect, patients were divided into two groups: sensitive and resistant ones.

Results. Initial levels of IGF-1 and IGF-2 in the blood serum of patients prior to chemotherapy and targeted therapy with cetuximab were lower than the levels in donors by 53.5 % and 20.3 %, respectively. After chemotherapy and cetuximab therapy, patients with sensitivity to the treatment showed normalization of IGF-1 and its significant increase compared to the initial levels — by 87 %. Levels of IGF-2 were not statistically significantly different from the initial levels and were 32.5 % lower than in donors. The IGF-1 / IGF-2 coefficient was 58 % higher than the initial value.

Conclusions. Chemotherapy and cetuximab therapy normalized levels of IGF-1 in patients with sensitivity to the treatment which was demonstrated by an increase in IGF-1 up to the normal blood levels in effective treatment.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa, cetuximab, IGF-1, IGF-2, sensitivity, resistance.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aza A. Lyanova, oncologist, Anti-tumor Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Head of Anti-Tumor Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

Elena M. Frantsiyants, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Tumor Immunophenotyping Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Irina V. Neskubina, senior research of the laboratory «Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors», National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Marina A. Engibaryan, MD, PhD, Head of Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: rnioi@list.ru

Nataliya A. Abramova, MD, PhD, senior research fellow, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: pylulkin@mail.ru

Irina L. Popova, MD, PhD, senior research fellow, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: sofira09@rambler.ru

Maria A. Teplyakova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Natalia M. Tikhonovskaya, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Valeria S. Myagkova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Kristina A. Novoselova, MD, PhD, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: knovoselova@me.com

Lyudmila A. Ryadinskaya, MD, PhD, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Faina V. Alieva, oncologist, Tumor Medical Therapy Department № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: top.per@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. M. A. Weinberg, D. J. Estefan Assessing oral malignancies Am Fam Physician, 65 (2002), pp. 1379–1384
2. R. Fietkau Tumor volume as a prognostic factor in the radiotherapy of carcinomas in the head-neck area, Strahlenther Onkol, 176 (2000), pp. 382–383
3. B. Jeremic, B. Milicic Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy Am J Clin Oncol, 32 (2009), pp. 63–68
4. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. J Craniomaxillofac Surg. 2018 Feb;46 (2):177–182. doi: 10.1016 / j. jcms. 2017.10.019. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29 242 026.
5. Foy JP, Saintigny P, Goudot P, Schouman T, Bertolus C. The promising impact of molecular profiling on treatment strategies in oral cancers. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017 Sep;118 (4):242–247. doi: 10.1016 / j. jormas. 2017.05.004. Epub 2017 May 30. PMID: 28 576 460
6. Чучалин А. Г. Инновационные лекарственные средства XXI века// Вестник Российской Академии наук.— 2016.— Т. 86.— № 6.— С. 480–483.
7. Ferrarotto R, William WN Jr, Tseng JE, Marur S, Shin DM, Murphy B, Cohen EEW, Thomas CY, Willey R, Cosaert J, Harun N, Jack Lee J, Wistuba IW, Haddad RI, Glisson BS. Randomized phase II trial of cixutumumab alone or with cetuximab for refractory recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2018 Jul;82:83–90. doi: 10.1016 / j. oraloncology. 2018.05.014. Epub 2018 May 19. PMID: 29 909 907.
8. Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. Таргетные препараты и их клиническое использование: введение в проблему// Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии.— 2009.— № 2.— С. 6–13
9. Льянова А. А., Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные механизмы основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами// Злокачественные опухоли. 2017.— Т. 7.— № 4.— С. 77–87.
10. Bonner J., Harari P., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck// N. Eng. J. Med. 2006; 354: 567–78.
11. Barnes CJ, Ohshiro K, Rayala SK, El-Naggar AK, Kumar R. Insulin-like growth factor receptor as a therapeutic target in head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2007 Jul 15;13 (14):4291–9. doi: 10.1158 / 1078–0432. CCR-06–2040. PMID: 17 634 559.
12. Arslan, I., Keles, E., Ozercan, I. H. et al. The role of insulin-like growth factor I–II receptor on development of pleomorphic adenoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 274, 3443–3447 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4644-2>
13. Scartozzi M., Mandolesi A., Giampieri R. et. al. Insulin-growth factor 1 expression correlates with clinical outcome in K-RAS wild type colorectal cancer patients treated with cetuximab and irinotecan// Int J Cancer.— 2010.— Vol. 127 (8).— P. 1941–1947 /
14. Scalfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II / III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2015 Sep 23;107 (12):djv258. doi: 10.1093 / jnci / djv258. PMID: 26 405 092.
15. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. Nat Rev Cancer. 2012 Feb 16;12 (3):159–69. doi: 10.1038 / nrc3215. PMID: 22 337 149.)
16. Schumacher B., Garinis G. A., Hoeijmakers J. H. Age to survive: DNA damage and aging// Trends Genet.— 2008.— Vol. 24 (2).— P. 77–85

Собственные исследования

17. De Mattia E, Bignucolo A, Toffoli G, Cecchin E. Genetic Markers of the Host to Predict the Efficacy of Colorectal Cancer Targeted Therapy. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (25):4249–4273. doi: 10.2174/092986732666190712151417. PMID: 31298142.
18. Gallego R., Codony-Servat J., Garcia-Albeniz X. et al. Serum IGF-1, IGFBP-3, and matrix metalloproteinase-7 levels and acquired chemo-resistance in advanced colorectal cancer// *Endocr Relat Cancer*.— 2009.— Vol. 16 (1).— P. 311–317.
19. de Groot S., Geldebrom H., Fiocco M. et. al. Serum levels of IGF-1 and IGF-BP3 are associated with event-free survival in adult Ewing sarcoma patients treated with chemotherapy// *Onco Targets Ther*.— 2017.— Vol. 10.— P. 2963–2970.— doi: 10.2147/OTT.S123726.
20. Shao Y. Y., Huang C. C., Lin S. D. et al. Predictive value of serum insulin-like growth factor-1 levels predict outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving antiangiogenic therapy// *Clin Cancer Res*.— 2012.— Vol. 18 (14).— P. 3892–3899
21. Elmashad N., Ibrahim W. S., Mayah W. W. et. al. Predictive value of serum insulin-like growth factor-1 in hepatocellular carcinoma// *Asian Pac. J. Cancer Prev*.— 2015.— Vol. 16(2).— p. 613–619.
22. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014;35 (4):3125–3132. [PubMed] [Google Scholar]
23. Huang YF, Cheng WF, Wu YP, Cheng YM, Hsu KF, Chou CY. Circulating IGF system and treatment outcome in epithelial ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21 (2):217–229. [PubMed] [Google Scholar].
24. Minshall C, Arkins S, Straza J, Connors J, Dantzer R, Freund GG et al (1997) IL-4 and insulin-like growth factor-I inhibit the decline in Bcl-2 and promote the survival of IL-3-deprived myeloid progenitors. *J Immunol* 159:1225–1232].
25. Льянова, А. А. Изучение резистентности к анти-EGFR моноклональному антителу у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта, автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Льянова Аза Ахметовна,— Ростов-на-Дону, 2020.— С. 12.
26. Brahmkhatri, V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *BioMed research international*, 2015, 538 019. doi:10.1155/2015/538019; Pollak M. N., Schernhammer E. S., Hankinson S. E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4 (7):505–518. doi: 10.1038/nrc1387.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46

Цитирование: Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохан В.Ю., Хорошилов М.В., Габрава М.М., Артамонова Е.В. Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического аденокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 37–46

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ EDP±МИТОТАН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. ПРЕДИКТИВНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Я.А. Жуликов¹, Е.И. Коваленко¹, В.Ю. Бохан^{1,2}, М.В. Хорошилов¹, М.М. Габрава¹, Е.В. Артамонова^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) является орфанным заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Наиболее эффективная терапевтическая опция в лечении метастатического АКР — это назначение комбинации химиотерапии по схеме EDP и митотана. Однако публикаций по сравнению эффективности терапии по схеме EDP в комбинации с митотаном и без него нет.

Цель. Сравнение эффективности химиотерапии по схеме EDP с митотаном и без него в терапии метастатического АКР, а также изучение предиктивных и прогностических факторов эффективности терапии.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с гистологически подтвержденным метастатическим АКР, получивших хотя бы один курс химиотерапии по схеме EDP±митотан. В исследование включено 73 пациента, из которых 49 получили комбинацию EDP и митотана и 24 — химиотерапию по схеме EDP.

Результаты. Частота объективных ответов составила 18,4% в группе EDP+митотан против 4,1% в группе EDP. Контроль заболевания наблюдался в 25 (51%) и 13 (54,2%) случаев, соответственно. Достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами EDP и EDP+митотан не получено, медиана ВБП составила 6,5 и 6,0 месяца, соответственно. Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей популяции составила 20,9 месяцев, достоверных различий между группами не получено. Однако у больных, достигших терапевтической концентрации митотана, отмечалось увеличение медианы ВБП. При этом достижение терапевтической концентрации митотана было единственным фактором, достоверно ассоциированным с улучшением ВБП (отношение рисков [HR] 0,44, $p=0,006$). Достоверными фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированными с ухудшением ОВ, стали уровень Ki-67 в первичной опухоли $>20\%$ (HR 10,5, $p=0,006$) и наличие более 1 зоны метастазирования (HR 3,82, $p=0,02$).

Заключение. В данном исследовании показано, что добавление митотана к химиотерапии по схеме EDP не улучшает медиану ВБП и ОВ во всей популяции больных, но достижение терапевтической концентрации митотана достоверно связано с улучшением ВБП.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, химиотерапия, митотан.

ВВЕДЕНИЕ

Аденокортикальный рак (АКР) является орфанным заболеванием с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии [1]. Низкая распространенность заболевания затрудняет проведение крупных проспективных клинических исследований. На основе данных ретроспективных и небольших проспективных однорукавных исследований митотан в монорежиме был одобрен FDA в качестве первой и последующих линий терапии метастатического АКР [2,3]. Частота объективного

ответа при назначении митотана в монорежиме составляет 11–30% [2,4–6]. По данным ретроспективных исследований достижение терапевтической концентрации митотана (выше 14 мкг/мл) увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [2,5,7]. Однако терапевтическая концентрация митотана достигается только у половины пациентов, а время до выхода на концентрацию составляет 1,5–3 месяца, что определяет необходимость назначения комбинации химиотерапии и митотана при агрессивном течении заболевания [4].

Собственные исследования

В исследовании III фазы FIRM AKT сравнивалась эффективность митотана в комбинации с химиотерапией по схеме EDP или стрептозоцином у пациентов с метастатическим и местно-распространенным АКР [8]. Частота объективного ответа в группах EDP и стрептозоцина составила 23,2% и 9,2% ($p < 0,001$) соответственно. Медиана ВБП была достоверно выше в группе EDP и составила 5,0 месяцев против 2,1 месяцев в группе стрептозоцина. У 26,1% и 7,2% пациентов в группах EDP и стрептозоцина не наблюдалось признаков прогрессирования заболевания через 1 год после начала лечения. Приведенные выше данные значительно различаются с результатами исследований II фазы, в которых объективный ответ на фоне терапии по схеме EDP+митотан (EDP+m) наблюдался у 50% пациентов, а медиана ВБП составила 9–10 месяцев [9,10]. Низкая эффективность терапии EDP+m в исследовании FIRM-AKT может быть обусловлена как различиями в характеристиках пациентов, включенных в исследование, так и низкой частотой достижения терапевтической концентрации митотана — 20% [8]. Исследований, сравнивавших эффективность терапии по схеме EDP в комбинации с митотаном и без него, в настоящее время нет.

Целью данного ретроспективного клинического исследования стало определение различных прогностических подгрупп, а также индивидуализация лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным АКР.

Задачи исследования:

1. Сравнение эффективности химиотерапии по схеме EDP и EDP+митотан в терапии метастатического и местно-распространенного АКР (частота объективных ответов, медианы ВБП и ОВ);
2. Определение предиктивных и прогностических маркеров эффективности химиотерапии по схеме EDP±митотан для ВБП и ОВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В данное клиническое исследование включены пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным метастатическим АКР, в статусе по ECOG 0–2 балла, получивших

хотя бы один курс химиотерапии по схеме EDP±m в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 по май 2020 года.

Схема лечения

Пациенты получали химиотерапию по схеме EDP±m (Доксорубин 40 мг/м² в 1 день цикла, Этопозид 100 мг/м² во 2–4 дни цикла, Цисплатин 40 мг/м² в 3–4 дни цикла) каждые 28 дней. Лечебный план составлял 6–8 циклов химиотерапии, затем пациенты продолжали прием митотана. Митотан назначался в начальной дозе 2 г/сут внутрь, разделенных на три приема, с постепенной эскалацией дозы каждые 3–5 дней до 4 г/сут, в дальнейшем доза митотана корректировалась в зависимости от уровня концентрации митотана. Максимальная суточная доза митотана составила 7 г/сут. Все пациенты получали гормонозаместительную терапию гидрокортизоном в дозе 30–90 мг/сут внутрь в три приема для коррекции надпочечниковой недостаточности.

Оценка безопасности

Концентрация митотана, свободного Т4, ТТГ, кортизола, АКТГ, биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин) оценивались каждые 4 недели терапии. При достижении стабильной концентрации митотана (14–20 мкг/мл в течение 3 месяцев) дальнейшее определение концентрации митотана проводилось каждые 8 недель. Уровень холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП контролировались каждые 3–4 месяца. По клиническим показаниям оценивались: уровень ренина, альдостерона, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата.

Алгоритм коррекции дозы митотана в зависимости от его концентрации и наличия нежелательных явлений приведен в табл. 1 (адаптировано из руководства ESMO по лечению аденокарциномы [11]). Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.03. При негематологической токсичности 3–4 степени химиотерапия и митотан временно отменялись.

Таблица 1. Алгоритм коррекции дозы митотана в зависимости от его концентрации и наличия нежелательных явлений

Концентрация митотана в плазме крови	Нежелательные явления		
	Центральная нейротоксичность 2 степени/ Гастроинтестинальные нежелательные явления 3–4 степени		Центральная нейротоксичность 3–4 степени
	Отсутствует	Присутствует	Присутствует
< 14 мкг/мл	Повысить суточную дозу митотана на 1 г	Снизить суточную дозу митотана на 1 г	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50–75%
14–20 мкг/мл	Не менять дозу митотана	Снизить суточную дозу митотана на 1,5 г	
> 20 мкг/мл	Возможна временная отмена митотана при центральной токсичности 1 степени до ее разрешения. Снизить суточную дозу на 50%	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50%	

Оценка эффективности терапии

Радиологическая оценка эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 проводилась каждые 8–12 недель лечения.

Статистический анализ

ВБП оценивалась как интервал от начала терапии до прогрессирования заболевания по результатам радиологического обследования или даты смерти, если ни одного контрольного исследования не было выполнено до этого. ОВ определялась как интервал от начала терапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом.

Нами была запланирована оценка частоты объективных ответов, контроля заболевания (объективный ответ и стабилизация более 6 месяцев), ВБП и ОВ в группах EDP и EDP+m. Для оценки ВБП и ОВ использовался метод Каплана–Майера. Для оценки влияния различных прогностических и предиктивных факторов на ВБП и ОВ использовался одно-и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

В данное сплошное ретроспективное исследование включены 73 пациента, получивших химиотерапию по схеме EDP±m. В качестве 1 линии лечение получили 58 пациентов (79,5%), в качестве 2 линии — 12 (16,4%), 3 и последующих линий — 3 (4,1%). Медиана наблюдения составила 20,9 месяцев. Химиотерапию в комбинации с митотаном получили 49 (67,1%) пациентов, из них 25 (51%) начали прием митотана перед началом химиотерапии в качестве адъювантной терапии или первой линии лечения. Химиотерапию по схеме EDP без митотана получили 24 (32,9%) пациента. Характеристики пациентов приведены в табл. 2. Эффективность лечения была оценена во всей популяции и в группах EDP и EDP+m.

Эффективность терапии

Лечебный план выполнен у 41 пациента (56,2%), 6 и 8 циклов EDP проведено 36 (49,3%) и 5 (6,8%) пациентам соответственно. В 32 случаях (43,8%) было проведено менее 6 циклов химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания.

Объективный ответ был достигнут у 11 (15,1%) пациентов. В группах EDP+m и EDP объективный ответ наблюдался у 9 (18,4%) и 2 (4,1%) больных, соответственно. В том числе зарегистрирован полный ответ у 1 (1,4%) пациента в группе EDP+m. У 8 из 9 пациентов (88,9%) с объективным ответом на EDP+m была достигнута терапевтическая концентрация митотана. Стабилизация заболевания наблюдалась у 31 пациента (42,4%) в общей группе пациентов, у 18 пациентов (36,7%) в группе EDP+m и у 13 (54,2%) в группе EDP.

Таблица 2. Характеристика пациентов

Характеристика	EDP±m (n=73)	EDP+m (n=49)	EDP (n=24)
Пол			
Мужской	28 (38,4%)	17 (34,7%)	11 (45,8%)
Женский	45 (61,6%)	32 (65,3%)	13 (54,2%)
Возраст			
< 50	45 (61,6%)	32 (65,3%)	13 (54,2%)
≥ 50	28 (38,4%)	17 (34,7%)	11 (45,8%)
Медина	47	46	50
ECOG			
0	26 (35,6%)	19 (38,8%)	7 (29,2%)
1	42 (57,5%)	27 (55,1%)	16 (66,7%)
2	4 (5,5%)	3 (6,1%)	1 (4,2%)
Линия терапии			
1	58 (79,5%)	38 (77,6%)	20 (83,3%)
2	12 (16,4%)	10 (20,4%)	2 (8,3%)
3 и последующие	3 (4,1%)	1 (2%)	2 (8,3%)
Интервал от адреналэктомии			
< 6	9 (18,4%)	9 (18,4%)	2 (8,3%)
6–12 мес.	10 (20,4%)	10 (20,4%)	6 (25%)
> 12	26 (53,1%)	26 (53,1%)	10 (41,7%)
Первично-метастатический АКР	4 (8,2%)	4 (8,2%)	6 (25%)
Ki67			
0–10%	13 (17,8%)	9 (18,4%)	4 (16,7%)
11–20%	15 (20,5%)	12 (24,5%)	3 (12,5%)
> 20%	21 (28,8%)	15 (30,6%)	6 (25%)
Нет данных	25 (34,2%)	13 (26,5%)	11 (45,8%)
Зоны метастазирования			
Легкие	44 (60,3%)	29 (59,2%)	15 (62,5%)
Печень	40 (54,8%)	25 (51%)	15 (62,5%)
Местный рецидив	41 (56,2%)	33 (67,3%)	9 (37,5%)
Удалена ли первичная опухоль			
Нет	10 (13,7%)	4 (8,2%)	6 (25%)
Да	63 (86,3%)	45 (91,8%)	18 (75%)
Количество зон метастазирования			
1	10 (20,4%)	10 (20,4%)	6 (25%)
2	18 (36,7%)	18 (36,7%)	11 (45,8%)
3 и более	21 (42,9%)	21 (42,9%)	7 (29,2%)
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана на фоне химиотерапии			
Да		28 (57,1%)	
Нет		15 (30,6%)	
Нет данных		6 (12,2%)	

Собственные исследования

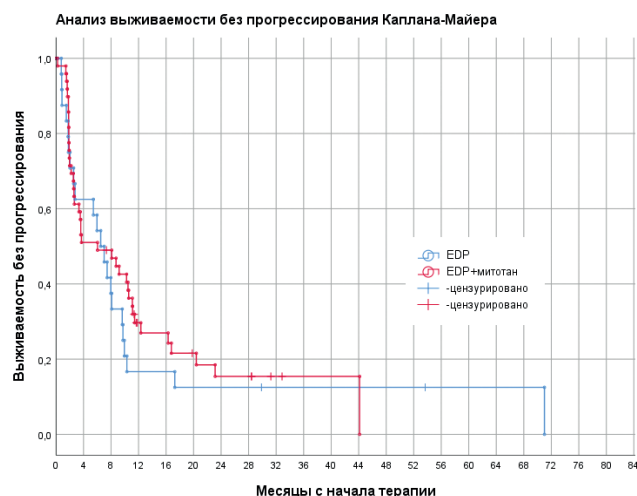


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования

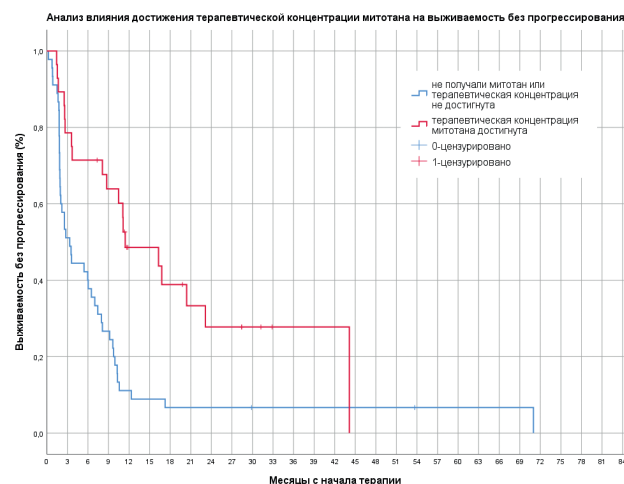


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от достижения терапевтической концентрации митотана

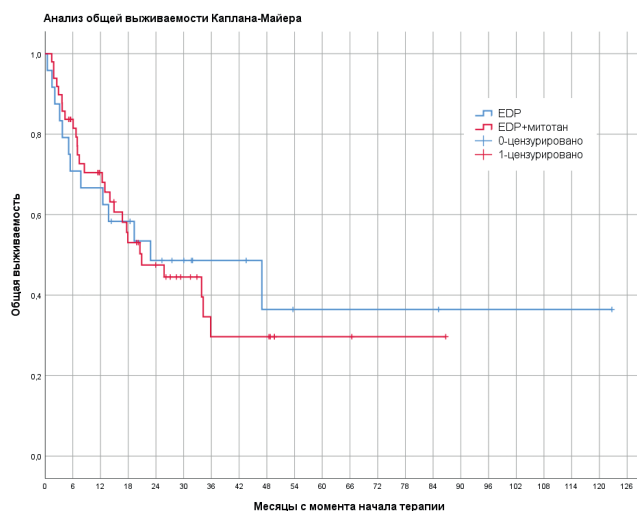


Рисунок 3. Общая выживаемость

Контроль заболевания в общей группе наблюдался у 38 (52%) пациентов, в том числе у 25 (51%) в группе EDP-м и 13 (54,2%) пациентов в группе EDP (табл. 3). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 31 больного (42,4%) в общей группе, у 22 (44,9%) в группе EDP+м и у 9 (37,5%) — в группе EDP.

Таблица 3. Объективный ответ

	Общая группа (N=73)	EDP+митотан (N=49)	EDP (N=24)
Полный ответ	1 (1,4%)	1 (2%)	0
Частичный ответ	10 (13,7%)	8 (16,3%)	2 (4,1%)
Объективный ответ	11 (15%)	9 (18,4%)	2 (4,1%)
Контроль заболевания	38 (52%)	25 (51%)	13 (54,2%)

На момент анализа данных при последующем наблюдении (медиана 20,9 месяцев) прогрессирование заболевания зарегистрировано у 62 пациентов (84,9%), смерть — у 34 (46,6%).

Анализ выживаемости без прогрессирования

Медиана ВБП в общей группе составила 6,5 месяцев (95% доверительный интервал [ДИ], 2,8–10,2). Достоверных различий между группами EDP и EDP+м не получено, медиана ВБП составила 6,5 (95% ДИ, 4,1–8,9) и 6,03 (95% ДИ, 0,17–11,9, $p=0,54$) месяцев, соответственно (рис. 1). Одно- и двухлетняя ВБП в общей группе пациентов составили 19,2% и 10,9%, соответственно.

Терапевтическая концентрация митотана достигнута у 28 из 49 (57%) пациентов. В группе пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана, медиана ВБП составила 11,4 месяцев (95% ДИ 3,66–19,2) против 3,3 месяцев (95% ДИ 1,8–4,87) у не достигших терапевтической концентрации или не получавших митотан ($p=0,001$, рис. 2).

Анализ общей выживаемости

Медиана ОВ во всей группе составила 20,9 месяцев (95% ДИ, 5,06–36,7). Достоверных различий между группами не наблюдалось: медиана ОВ составила 22,8 (95% ДИ, 9,8–32) и 20,9 (95% ДИ, 0–54, $p=0,825$) месяцев в группах EDP+м и EDP соответственно (рис. 3). Отсутствие различий в медиане ОВ, вероятно, обусловлено тем, что 29% пациентов в группе EDP получили митотан в последующих линиях терапии.

Предиктивные и прогностические факторы

С целью определения предиктивных и прогностических маркеров, достоверно влияющих на ВБП и ОВ, проведен одно- и многофакторный регрессионный ана-

Таблица 4. Предиктивные факторы для ВБП

Характеристика	N	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Пол							
мужской	28	1					
женский	45	1,35	0,8–2,28	0,265			
Возраст							
< 50	45	1					
≥ 50	28	0,99	0,59–1,67	0,964			
ECOG							
0	26	1			1		
1	42	1,67	0,94–2,96	0,016	1,74	0,94–2,96	0,08
2	4	4,68	2,02–18,94	0,001	4,61	1,39–15,74	0,013
Линия терапии							
1	58	1					
2	12	0,63	0,28–1,39	0,25			
3 и последующие	3	2,5	0,76–8,14	0,13			
Интервал от адреналэктомии							
< 6 и первично-метастатический АОР	13	2,43	1,26–4,69	0,002	1,6	0,74–3,44	0,23
6–12 мес.	10	2,59	1,42–4,71	0,008	1,48	0,74–2,98	0,27
> 12 мес.	26	1			1		
Ki-67							
0–10%	13	1					
11–20%	15	1,19	0,5–2,82	0,7			
> 20%	21	2,19	0,98–4,9	0,057			
Схема терапии							
EDP+m	49	0,85	0,5–1,44	0,542			
EDP	24	1					
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана							
Нет	15	1		1			
Да	28	0,38	0,22–0,67	0,001	0,44	0,24–0,79	0,006
Метастазы в печени							
Нет	33	1			1		
Да	40	2,57	1,49–4,41	0,001	1,57	0,83–3,00	0,17
Метастазы в легкие							
Нет	29	1					
Да	44	1,39	0,82–2,37	0,225			
Местный рецидив							
Нет	41	1					
Да	32	0,75	0,45–1,26	0,28			
Количество зон метастазирования							
1	10	1			1		
2	18	1,93	0,92–4,02	0,08	1,94	0,88–4,28	0,1
3 и более	21	2,28	1,08–4,83	0,03	2,63	1,17–5,89	0,02
Хирургическое лечение после окончания химиотерапии							
Нет	62	1		1			
Да	11	0,40	0,20–0,80	0,01	0,60	0,24–1,47	0,267

Собственные исследования

лиз, включивший следующие факторы: прием митотана, достижение терапевтической концентрации митотана в крови, линия терапии, возраст (≤ 50 и > 50 лет), пол, статус по ECOG перед началом терапии, адrenaлэктомия в анамнезе, интервал от адrenaлэктомии до начала химиотерапии (< 6 , $6-12$, > 12 месяцев), Ki-67 ($\leq 10\%$, $11-20\%$, $> 20\%$), локализация метастазов, количество сайтов метастазирования, хирургическое лечение после завершения химиотерапии.

По данным многофакторного анализа достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировалось со снижением риска прогрессирования заболевания (HR 0,44; 95% ДИ 0,24–0,79, $p=0,006$, табл. 4). Неблагоприятными факторами, связанными с повышением риска прогрессирования, были ECOG 2 (HR 4,61; 95% ДИ 1,39–15,74, $p=0,013$), наличие 3 и более зон метастазирования (HR 2,63; 95% ДИ 1,17–5,89, $p=0,02$). Другие изучаемые факторы не оказали влияния на риск прогрессирования заболевания.

Факторами, ассоциированными с повышением риска смерти, стали Ki-67 $> 20\%$ (HR 10,5; 95% ДИ 1,96–56,6, $p=0,006$) и наличие более 1 зоны метастазирования (HR 3,82; 95% ДИ 1,22–11,97, $p=0,02$, табл. 5). Медиана ОВ не была достигнута у пациентов с Ki-67 $\leq 10\%$, а в группах с Ki-67 $11-20\%$ и $> 20\%$ составила 46,9 месяцев и 19,3 месяца, соответственно ($p < 0,0001$, рис. 4).

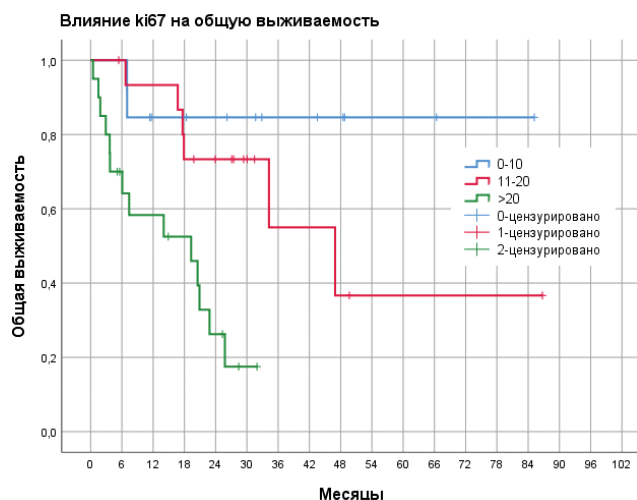


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от Ki-67

Безопасность терапии

Наиболее частыми нежелательными явлениями были гематологические: частота нейтропении 3–4 степени составила 27,4% ($n=20$), фебрильной нейтропении — 9,6% ($n=7$). Анемия 3 степени наблюдалась в 5,5% случаев ($n=4$). Частыми нежелательными явлениями 1–2 степени были тошнота ($n=72$; 98,6%), диарея ($n=14$; 19,2%), повы-

шение АЛТ и АСТ ($n=11$; 15,1%), гипотиреоз ($n=6$; 8,2%), гиперкалиемия ($n=2$; 2,7%), центральная нейротоксичность ($n=6$; 8,2%). Из негематологических нежелательных явлений 3–4 степени отмечались острая надпочечниковая недостаточность — у 2 (2,7%) пациентов, центральная нейротоксичность — у 2 (2,7%), повышение АЛТ и АСТ — у 2 (2,7%), тошнота и рвота — у 2 (2,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном ретроспективном исследовании была изучена эффективность химиотерапии по схеме EDP±m в терапии метастатического АКР. В общей популяции частота объективных ответов составила 15,1%, медиана ВБП — 6,5 месяцев. Терапевтическая концентрация митотана была достигнута у 57,1% пациентов. Полученные результаты схожи с результатами исследования III фазы FIRM-AKT [10]. Интересно, что медианы ВБП не различались в группах EDP+m и EDP. Но достижение терапевтической концентрации митотана было единственным фактором, достоверно ассоциированным с улучшением ВБП (11,4 месяцев против 3,3 месяцев), что подчеркивает значимость достижения терапевтической концентрации митотана даже при его назначении в комбинации с наиболее эффективным режимом химиотерапии. Следует отметить, что среднее время достижения терапевтической концентрации митотана в различных исследованиях составляет 1,5–3 месяца [5–8]. Очевидно, различия в показателях ВБП между группами пациентов достигших и не достигших терапевтической концентрации митотана обусловлены тем, что часть пациентов не достигли её в связи с быстрым прогрессированием заболевания. Неблагоприятными факторами, ассоциированными с повышением риска прогрессирования, были ECOG 2 и наличие 3 и более зон метастазирования.

На данный момент остается открытым вопрос об оптимальном дозовом режиме митотана для ускорения выхода на терапевтическую концентрацию. Опубликованы результаты ретроспективного исследования, сравнивавшего скорость и частоту достижения терапевтической концентрации митотана при высоко- и низкодозовом режиме митотана [12]. Исследование включало 40 пациентов, медианы достижения терапевтической концентрации митотана не различались. Однако небольшая выборка и отсутствие других данных не позволяет сделать вывод о неэффективности стратегии увеличения суточной дозы митотана для повышения частоты и скорости достижения концентрации митотана. Наиболее актуально изучение эффективности высокодозового режима митотана в группе пациентов с Ki-67 $> 20\%$, наличием 3 и более зон метастазирования, учитывая агрессивное течение заболевания у этих пациентов.

Уровень Ki-67 $> 20\%$ был прогностическим фактором, достоверно ассоциированным с повышением риска смерти. Небольшая выборка не позволила получить достовер-

Таблица 5. Прогностические факторы для ОВ

Характеристики	N=73	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Пол							
мужской	28	1			1		
женский	45	2,04	1,02–4,1	0,044	1,35	0,61–2,97	0,46
Возраст							
< 50	45	1					
≥ 50	28	0,86	0,45–1,66	0,662			
ECOG							
0	26	1			1		
1	42	2,55	1,23–5,3	0,012	0,99	0,43–2,25	0,98
2	4	3,2	0,87–11,75	0,079	1,35	0,3–6,03	0,69
Линия терапии							
1	58	1					
2	12	0,79	0,3–203	0,25			
3 и последующие	3	1,74	0,41–7,3	0,13			
Интервал от адреналэктомии							
< 6 и первично-метастатический АРП	13	2,58	1,15–5,8	0,02	1,47	0,56–3,84	0,43
6–12 мес.	10	2,4	1,16–4,96	0,02	0,8	0,32–1,98	0,625
> 12 мес.	26	1			1		
Ki-67							
0–10%	13	1			1		
11–20%	15	2,72	0,54–13,81	0,22	3,5	0,66–18,72	0,14
> 20%	21	11	2,27–53,12	0,003	10,5	1,96–56,6	0,006
Схема терапии							
EDP+m	49	1,08	0,55–2,09	0,825			
EDP	24	1					
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана							
Нет	15	1			1		
Да	28	0,56	0,29–1,08	0,09	0,76	0,36–1,63	0,17
Метастазы в печени							
Нет	33	1			1		
Да	40	2,78	1,42–5,45	0,003	1,79	0,78–4,1	0,48
Метастазы в легкие							
Нет	29	1					
Да	44	1,08	0,57–2,08	0,812			
Местный рецидив							
Нет	41	1					
Да	32	0,83	0,44–1,54	0,549			
Количество зон метастазирования							
1	10	1		1			
2	18	2,6	0,94–7,15	0,065	3,82	1,22–11,97	0,02
3 и более	21	3,84	1,4–10,56	0,009	8,01	2,3–27,8	0,001
Хирургическое лечение после окончания химиотерапии							
Нет	62	1		1			
Да	11	0,23	0,08–0,65	0,006	0,21	0,36–1,27	0,09

Собственные исследования

ных различий в общей выживаемости между группами с уровнем Ki-67 ≤ 10% и 11–20%. Однако наблюдалась тенденция к улучшению ОВ в группе с Ki-67 ≤ 10%, что, вероятно, связано с индолентным течением заболевания у этих пациентов и проводимыми интервальными циторедукциями при прогрессировании заболевания. Уровень Ki-67 ≤ 10% в первичной опухоли по результатам нескольких исследований является предиктивным фактором эффективности митотана и благоприятным прогностическим фактором при АКР [4,12]. Учитывая индолентное течение заболевания у этих пациентов и чувствительность к митотану, можно рассматривать де-эскалацию химиотерапии у этих пациентов при отсутствии клинических показаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании показано, что добавление митотана к химиотерапии по схеме EDP не улучшает медиану ВБП и ОВ во всей популяции больных, однако достижение терапевтической концентрации митотана достоверно связано с улучшением выживаемости без прогрессирования. Уровень Ki-67 > 20%, а также наличие 3 и более зон метастазирования являются наиболее важными неблагоприятными прогностическими факторами. На основании результатов исследования у больных с неблагоприятными прогностическими факторами следует рассмотреть назначение высокодозных режимов митотана с целью ускорения достижения его терапевтической концентрации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярослав А. Жуликов, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Елена И. Коваленко, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Вячеслав Ю. Бохан, д. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», e-mail: b.vagan@mail.ru

Максим В. Хорошилов, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fair815@mail.ru

Мераб М. Габрава, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: gabromm@icloud.com

Елена В. Артамонова, д. м. н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», e-mail: artamonovae@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46

For citation: Zhulikov Ya. A., Kovalenko E. I., Bohyan V. Yu., Khoroshilov M. V., Gabrava M. M., Artamonova E. V. Efficacy of EDP±mitotane chemotherapy in the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. Predictive and prognostic factors of efficacy. Malignant Tumors. 2011; 11 (1), 37–46 (In Russ.)

EFFICACY OF EDP±MITOTANE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC ADRENOCORTICAL CARCINOMA. PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS OF EFFICACY

Ya. A. Zhulikov¹, E. I. Kovalenko¹, V. Yu. Bohyan^{1,2}, M. V. Khoroshilov¹, M. M. Gabrava¹, E. V. Artamonova^{1,2}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract:

Introduction. Adrenocortical carcinoma (ACC) is an orphan disease with an unfavorable prognosis. The most effective therapeutic option in the treatment of ACC is EDP plus mitotane combination chemotherapy. However, no studies comparing the efficacy of the EDP regimen with or without mitotane have been published.

Materials and methods. A retrospective analysis of health records of patients with histologically confirmed metastatic ACC, who received at least one chemotherapy cycle with EDP±mitotane. The study included 73 patients, 49 of which received a combination of EDP and mitotane and 24 were treated with EDP chemotherapy.

Results. The objective response rate was 18,4% in the EDP + mitotane group versus 4,1% in the EDP group. Disease control was reported in 25 (51%) and 13 (54,2%) patients, respectively. No significant differences were found in progression-free survival (PFS) rates between the EDP and EDP + mitotane groups; the median PFS rate was 6,5 and 6,0 months, respectively. The median overall survival (OS) in the total population was 20,9 months; no significant differences were found between the groups. However, an increase in median PFS was observed in patients who achieved a therapeutic concentration of mitotane. Moreover, the achievement of therapeutic mitotane concentrations was the only factor significantly associated with improved PFS (HR 0.44, $p = 0.006$). Significant unfavorable prognostic factors associated with lower OS were Ki-67 level in the primary tumor $> 20\%$ (HR 10.5, $p = 0.006$) and more than 1 site of metastases (HR 3.82, $p = 0.02$).

Conclusions. This study showed that the addition of mitotane to EDP chemotherapy does not improve the median PFS and OS in the total patient population, however, the achievement of therapeutic mitotane concentrations is significantly associated with improved progression-free survival.

Key words: adrenocortical carcinoma, chemotherapy, mitotane.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yaroslav A. Zhulikov, oncologist, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Elena I. Kovalenko, MD, PhD, Senior Researcher, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Vagan Yu. Bohyan, MD, PhD, DSc, Head of Surgical Oncology Department (Endocrine Oncology) No. 5, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: b.vagan@mail.ru

Maksim V. Khoroshilov, Postgraduate Student, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fair815@mail.ru

Merab M. Gabrava, oncologist, Head of Surgical Oncology Department (Endocrine Oncology) No. 5, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: gabromm@icloud.com

Elena V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Head of Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: artamonovae@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49 (11):2579–2586. PMID: 23 561 851. DOI: 10.1016/j.ejca. 2013.02.034
2. Hermesen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. Plasma concentrations of o, p'DDD, o, p'DDA, and o, p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96 (6):1844–1851. PMID: 21 470 991. DOI: 10.1210/jc. 2010–2676
3. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356 (23):2372–2380. PMID: 17 554 118. DOI: 10.1056/NEJMoa063 360
4. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103 (4):1686–1695. PMID: 29 452 402. DOI: 10.1210/jc. 2017–02 591.
5. Hermesen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. Plasma concentrations of DDD, DDA, and DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96 (6):1844–1851. PMID: 21 470 991. DOI: 10.1210/jc. 2010–2676.
6. ZGonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 2007;142 (6):867–875; discussion 867–875. PMID: 18 063 070. DOI: 10.1016/j.surg. 2007.09.006.
7. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169 (3):263–270. PMID: 23 704 714. DOI: 10.1530/EJE- 13–0242.

Собственные исследования

- Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366 (23):2189–2197. PMID: 22 551 107. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966.
8. Berutti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12 (3):657–66. PMID: 16 172 198. DOI: 10.1677/erc.1.01025.
9. Lagana M, Grisanti S, Cosentini D, et al. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12 (4). PMID: 32 290 298. DOI: 10.3390/cancers12040941.
10. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (3): 841–849. PMID: 25 559 399. DOI: 10.1210/jc.2014-3182.
11. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020; 31 (11):1476–1490. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
12. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98 (12):4759–4767. PMID: 24 057 287. DOI: 10.1210/jc.2013-2281.