

журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

MALIGNANT TUMOURS

№ 1-2015 (12) Русскоязычное издание
DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1

СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- | | | |
|---|--|----|
| Генетические предпосылки развития постхимиолучевых легочных повреждений и пути их профилактики у больных раком молочной железы. <i>Хурани И.Ф.</i> | Genetic prerequisites of post-chemoradiotherapy pulmonary damages development and ways of prevention in breast cancer patients. <i>I. F. Hourani</i> | 3 |
| Медико-биологические исследования по нейтрон-захватной терапии на атомном реакторе
<i>ИЯФ АН РУз. Наврузов С.Н., Ходжаева Н.Х., Кулабдуллаев Г.А., Коблик Ю.Н., Абдуллаева Г.А., Ким А.А., Джураева Г.Т.</i> | Opportunities of neutron capture therapy in Uzbekistan.
<i>Navruzov S.N., Khodjaeva N.KH., Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Kim A.A., Juraeva G.T.</i> | 10 |

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- | | | |
|--|---|----|
| Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа. <i>Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Славина Е.Г., Борунова А.А.</i> | New capabilities of regulation of antitumor immune response. <i>Kadagidze Z. G., Chertkova A. I., Zabolina T. N., Korotkova O.V., Slavina E. G., Borunova A. A.</i> | 26 |
| Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. <i>Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневецкая Я.В.</i> | Heterogeneity of stage I breast cancer: biological and prognostic value.
<i>Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V.</i> | 35 |

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

OWN INVESTIGATIONS

- | | | |
|--|---|----|
| Стабильный кастрационный уровень тестостерона при андрогенной депривации как фактор прогноза оптимального клинического контроля у больных раком предстательной железы.
<i>Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А., Русаков И.Г.</i> | Stable castration level of testosterone in androgen-deprivation therapy for clear cell renal cell carcinoma.
<i>A.A. Gritskevich, S.V. Mishugin, A.A. Teplov, I.G. Rusakov</i> | 46 |
| Пример применения ингибитора тирозинкиназ в качестве таргетной терапии при светлоклеточном варианте рака почки. <i>Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю.</i> | Tyrosine kinase inhibitors as a targeted therapy for clear cell renal carcinoma: case report.
<i>A.D. Kaprin, S. A. Ivanov, A. A. Klimenko, N. Y. Dobrovolskaya</i> | 54 |
| Социально-экономические последствия смертности женщин от рака молочной железы в Узбекистане.
<i>Худайкулов А.Т., Худайкулов Т.К.</i> | Socio-economic consequences of female mortality from breast cancer in Uzbekistan.
<i>A. T. Khudaykulov, T. K. Khudaykulov</i> | 59 |

журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г.
ISSN 2224-5057

№ 1-2015 (12)

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике
и лечению онкологических
заболеваний «Онкопрогресс»
(Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор,
ГБУЗ МКНЦ Департамента
здравоохранения
г. Москвы.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Руководитель В. Г. Тюриков.

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, а/я 116
тел. +7 499 686 02 37,
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumours.org

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

Свидетельство

ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди членов
Российского общества клинической
онкологии бесплатно. Цена
в розничной торговле договорная.

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

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор,
председатель редакционного совета
Л.В. Болотина, д.м.н.
О.А. Гладков, д.м.н., профессор
В.А. Горбунова, д.м.н., профессор
Н.В. Жуков, к.м.н.
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор
М.В. Копп, д.м.н., профессор
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор
Д.А. Носов, д.м.н.
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор
В.В. Птушкин, д.м.н., профессор
А.Г. Румянцев, д.м.н., профессор
Д.Л. Строяковский, к.м.н.
И.В. Тимофеев, к.м.н.
И.Е. Хатьков, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, д.м.н.
В.В. Бредер, к.м.н.
Н.В. Деньгина, к.м.н.
М.Г. Ефанов, д.м.н.
В.Г. Иванов, к.м.н.
Р.Е. Израйлов, д.м.н., профессор
Л.М. Когония, д.м.н., профессор
А.Э. Протасова, к.м.н.
Г.А. Раскин, к.м.н.
Д.Л. Ротин, д.м.н.
И.В. Рыков, к.м.н.
А.В. Снеговой, к.м.н.
К.В. Шишин, д.м.н.

EDITORIAL COUNCIL

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor,
Chairman of Editorial Board
I. M. Bolotina, MD, PhD, DSc
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Professor
V.A. Gorbounova, MD, PhD, DSc, Professor
N.V. Zhukov, MD, PhD
E.N. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor
M.V. Kopp, MD, PhD, DSc, Professor
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Professor
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor
I. V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Professor
V.V. Ptushkin, MD, PhD, DSc, Professor
A.G. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Professor
D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD
I.V. Timofeev, MD, PhD
I.E. Khatkov, MD, PhD, Professor

EDITORIAL BOARD

N.S. Besova, MD, PhD, DSc
V.V. Breder, MD, PhD
N. V. Dengina, MD, PhD
M.G. Efanov, MD, PhD
V.G. Ivanov, MD, PhD
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Professor
L.M. Kogoniya, MD, PhD, DSc, Professor
A.E. Protasova, MD, PhD
G.A. Raskin, MD, PhD
D.L. Rotin, MD, PhD, DSc
I. V. Rykov, MD, PhD
A.V. Snegovoj, MD, PhD
K.V. Shishin, MD, PhD

Электронная версия журнала: www.malignanttumours.org

Генетические предпосылки развития постхимиолучевых легочных повреждений и пути их профилактики у больных раком молочной железы

Genetic prerequisites of post-chemoradiotherapy pulmonary damages development and ways of prevention in breast cancer patients

Цитирование: Hourani I.F. GENETIC BACKGROUND OF POSTCHEMORADION PULMONARY INJURIES DEVELOPMENT AND WAYS OF ITS PROPHYLAXIS IN BREAST CANCER P. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:3-8

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-3-8

ХУРАНИ И.Ф.

Введение: Статья посвящена изучению генетических предпосылок развития постхимиолучевых повреждений легких у больных раком молочной железы. Доказаны генетическая детерминированность содержания медиаторов воспаления, фиброгенеза и оксидантного стресса и их роль в развитии пневмофиброза. Доказано влияние генов MTHFR и MMP-12 на развитие постхимиолучевого пневмофиброза. При мутации T/T в позиции 667 гена MTHFR фиброз легких после химио-лучевой терапии развивается в 100% случаев, у больных с диким типом C/C — лишь в 9%. Назначение кверцетина и тиотриазолина уменьшает частоту развития постхимио-лучевых бронхитов и пульмонитов на 27%, склероза и фиброза легких на 30%.

Ключевые слова: рак молочной железы, постхимиолучевые повреждения легких, полиморфизм генов MTHFR и MMP-12, профилактика.

Контактная информация:

Ияд Фахид Хурани — д.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина, e-mail: drhourani@yahoo.com

I. F. HOURANI

Background. The article is devoted to the study of genetic background of postchemoradiation lung injuries in breast cancer patients. Genetic determinism of inflammatory mediators content, fibrogenesis and oxidative stress and their role in the pneumofibrosis development were proved. The influence of genes MTHFR and MMP-12 in the development post chemo-radiation pneumofibrosis was proved. During the mutation T/T mutation at position 667 of the MTHFR gene pulmonary fibrosis post chemoradiotherapy pneumofibrosis develops in 100% of cases, in patients with C/C genotype — only in 9%. Prescription of quercetin and thiotriazoline reduces the incidence of post chemo-radiation bronchitis and pneumonitis in 27%, lung sclerosis and fibrosis in 30%.

Key words: breast cancer, postchemoradion lung injuries, MTHFR and MMP-12 gene polymorphism, prophylaxis.

Contacts: I. F. Hourani National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Введение

Комбинированная терапия рака молочной железы (РМЖ) сопровождается целым рядом осложнений и побочных эффектов. Повреждение

легких при применении химиолучевой терапии возникает в 50–100% пациентов [8]. Частыми среди повреждений легких является пневмонит, склероз и фиброз легких [2]. Механизм противоопухолевого действия цитостатиков и луче-

вой терапии разный, но при их сочетании резко возрастают токсические побочные эффекты [10]. Это связано с образованием свободных радикалов и угнетением активности антиоксидантной системы, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, активацией провоспалительных и профибротических факторов [3]. Интенсификация терапии РМЖ требует поиска эффективных протекторов для профилактики постхимиолучевых повреждений.

Несмотря на стандартизацию методов лечения, легочные осложнения встречаются далеко не у каждой пациентки. Степень их выраженности также достаточно вариабельная, что позволяет предположить генетическую детерминированность таких процессов. В литературе освещены вопросы участия системы матриксных металлопротеиназ (MMP) в развитии ряда заболеваний легких. Однако роль MMP в патогенезе постхимиолучевой легочной патологии остается не изученной [9]. Одним из факторов, с которым связан целый ряд заболеваний и осложнений фармакотерапии, является генетически обусловленный высокий уровень гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия (ГГ) играет важную роль в механизме печеночного и кардиального фиброгенеза [11]. Среди ряда генетически детерминированных факторов развития ГГ наиболее распространенным является полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — энзима цикла реметилирования гомоцистеина [6]. Возможно, ассоциированные с мутацией MTHFR биохимические нарушения смогут служить предикторами формирования пневмофиброза у больных, получающих химио- и радиотерапию.

Коррекцию ГГ можно провести поступлением фолиевой кислоты и антиоксидантов [7]. По нашему мнению, тиотриазолин и кверцетин имеют все основания для использования в качестве протекторов постхимиолучевых осложнений [1, 4, 5].

Цель исследования

Установить роль генетических факторов в развитии постхимиолучевых легочных повреждений у больных РМЖ и разработать пути их профилактики в группах повышенного риска.

Материалы и методы

В исследование было включено 288 больных, которые прошли комбинированное лечение по поводу РМЖ.

Пациентки были разделены на две группы: контрольную группу составили 142 больные, прошедшие химиотерапию по схеме ЦМФ и облучение (45 Гр). Клиническую группу составили 146 больных, которые, кроме стандартного лечения, получили кверцетин по 10 мг/кг перорально и тиотриазолин по 2,0 мл 1% раствора в/м три раза в сутки на протяжении всего лечения.

По результатам молекулярно-генетического анализа больные были разделены на подгруппы: дикий тип C/C гена MTHFR; гетерозиготный тип (мутация C/T) и гомозиготный тип (мутация T/T). По полиморфизму гена MMP-12 — на дикий тип A/A и с мутацией по гетерозиготному типу A/G. А также подгруппа с сочетанием дикого типа (аллели A/A) гена MMP-12 с мутацией гена MTHFR-667T и подгруппа с мутацией в обоих генах MMP-12 AG + MTHFR-667T.

Экспериментальную часть проводили на 240 крысах генетических линий Fisher 344, Wistar, спонтанно-гипертензивных (СГК). В эксперименте было модулировано химиолучевое повреждение легких путем введения циклофосфамида в терапевтических дозах и облучение крыс в дозе, эквивалентной 45 Грей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализировав осложнения, которые чаще всего встречаются после лечения РМЖ, мы обнаружили, что более чем у половины больных развиваются разного рода легочные повреждения, которые носят длительный характер и часто заканчиваются формированием пневмофиброза. Клинически они сопровождались одышкой, кашлем, болью в грудной клетке, лихорадкой и общей слабостью. Через 3 месяца от начала лечения клиника была обусловлена развитием острого пульмонита и бронхита, через 6 месяцев явления воспаления уменьшались, а через 1 год у части больных проявлялись с новой силой, что совпадало с вы-

явлением у них при спиральной компьютерной томографии (СКТ) очагов пневмофиброза.

В диагностике легочных осложнений важную роль играет исследование функции внешнего дыхания. Так форсированная жизненная емкость легких у больных РМЖ через 3 месяца после химиолучевой терапии ($p < 0,05$) составила $21,6 \pm 9,9\%$, через 6 месяцев почти восстанавливалась и составила $91,7 \pm 9,3\%$, а через 12 месяцев составляла $80,7 \pm 11,6\%$ от нормы. Максимальная вентиляция легких через 3 месяца составляла $81,9 \pm 11,4\%$ от нормы, через 6 месяцев — $92,3 \pm 9,2\%$, а через 12 месяцев была ниже нормы на $28,8 \pm 15,2\%$ ($p < 0,05$). Пиковая объемная скорость выдоха через 3 месяца была ниже нормы на $23,8 \pm 12,6\%$, через 6 месяцев достоверно не отличалась от нормы, а через год была на $26,8 \pm 13,4\%$ ниже нормы ($p < 0,05$).

Лучшим методом ранней диагностики постхимиолучевых бронхитов, пульмонита и пневмофиброза является СКТ. Постлучевой бронхит определялся нами в $30,9 \pm 2,7\%$ больных, пневмонит — у $31,9 \pm 2,7\%$ больных. Среди пациенток, перенесших острый пульмонит, склероз и фиброз легких, через 12 месяцев определялся у $30,3 \pm 4,8\%$ больных. Интересным фактом было то, что пневмофиброз или пневмосклероз через 12 месяцев был обнаружен у $13,4 \pm 2,9\%$ от общего числа больных, не имевших ранних осложнений, а у $43,7 \pm 4,2\%$ от общего числа пациентов, имевших ранее осложнения, через 12 месяцев ни явлений склероза, ни фиброза в легких не выявлено. У $23,2 \pm 3,5\%$ больных не было ни ранних, ни поздних осложнений, несмотря на идентичность методов химиолучевой терапии. Это можно объяснить разной резистентностью легочной ткани к химиолучевой терапии, которая является очевидным генетически детерминированной.

В эксперименте, исследовав морфологию легочной ткани крыс разных генетических линий, мы обнаружили, что облучение вызывает склероз стромы, циклофосфамид (ЦФ) приводит к депрессии лимфоидной ткани легких, а сочетание облучения с введением ЦФ усиливает степень развития пневмофиброза. Все изменения были наиболее выраженными в группе СГК и наименее — у крыс группы Wistar, что доказывает роль генетических факторов в развитии постхимиолучевых легочных осложне-

ний. Испытав кверцитин и тиотриазолин на модели постхимиолучевого повреждения легких у крыс, мы получили выраженный протекторный эффект и обнаружили различную его активность у крыс разных генетических линий.

Исследовав влияние химиолучевого лечения на легкие больных с различным генотипом MTHFR, мы обнаружили существенные ($p < 0,05$) различия. На СКТ у всех пациенток с Т/Т мутацией и в $31 \pm 9,0\%$ — с С/Т мутацией гена MTHFR обнаружен пневмофиброз. У больных группы С/С пневмофиброз развился только у $10 \pm 5,0\%$ пациенток. Фиброзно-склеротические изменения в легких приводили к значительному ухудшению показателей внешнего дыхания, что особенно было заметно у больных с мутациями Т/Т и С/Т. Так, форсированная жизненная емкость легких была в группе больных с Т/Т мутацией достоверна на $33,0 \pm 1,3\%$, а в группе с С/Т мутацией на $27,2 \pm 8,0\%$ ниже нормы, максимальная вентиляция легких, соответственно, — на $50,6 \pm 1,8\%$ и $50,3 \pm 7,9\%$, пиковая объемная скорость выдоха — на $48,1 \pm 0,8\%$ и $42,8 \pm 1,5\%$. Тогда как у больных С/С она почти не отличалась от нормы.

Исследовав влияние полиморфизма С677Т в гене MTHFR и мутации А/Г гена MMP-12 на биохимические механизмы развития постхимиолучевых повреждений легких, мы обнаружили, что у больных с гетерозиготной С/Т и особенно гомозиготной Т/Т аллели гена MTHFR достоверно увеличивается уровень гомоцистеина, интелейкина (ИЛ)-6, С-реактивного протеина (СРП), трансформирующего фактора роста (ТФР)- $\beta 1$, свободного оксипролина и маркеров оксидативного стресса. Полиморфизм гена С677Т MTHFR детерминирует различия не только на базальном уровне гомоцистеина, но и в содержании весовых регуляторов фибротических и воспалительных процессов. Более высокие уровни профибротических и провоспалительных медиаторов могут детерминировать повышенную склонность к развитию пневмофиброза, особенно после проведения химиолучевой терапии.

Полиморфизм в гене MMP-12 не ассоциируется с ГТ и системными изменениями содержания ТФР- $\beta 1$, ИЛ-6, СРП, но в сочетании с мутацией С677Т MTHFR усиливает негативное влияние последней.

Полиморфизм гена С677Т МТНFR у больных РМЖ встречается в 5 раз чаще, чем в общей популяции, что приводит к увеличению лиц с генетически детерминированной предрасположенностью к ГТ, особенно при гомозиготном Т/Т генотипе. ГТ тесно коррелирует с маркерами воспаления, оксидативного стресса и фиброгенеза (ТФР-β1 $r = 0,66$; ИЛ-6 $r = 0,64$; оксипролина $r = 0,54$; МДА $r = 0,70$), что может быть прогностически неблагоприятным фактором в лечении больных РМЖ.

Показав, что у больных РМЖ с гетеро- и гомозиготным типом 677Т мутации МТНFR пневмофиброз после химиолучевой терапии развивался значительно чаще, чем у больных с диким типом, мы решили исследовать роль мутации С677Т гена МТНFR в активации индуцированных химиолучевой терапией провоспалительных, прооксидантных и профибротичных агентов у больных РМЖ. Оказалось, что под влиянием химиолучевой терапии рос уровень гомоцистеина особенно у гомозигот Т/Т, что усиливало процессы перекисного окисления липидов и белков. Так, максимальный прирост уровня МДА отмечался у гомозигот Т/Т ($31,1 \pm 2,4\%$), в то время как у гомозигот С/С и даже у гетерозигот С/Т динамика этого показателя была практически вдвое меньше и составляла $14,7 \pm 1,5\%$ и $18,8 \pm 3,0\%$ соответственно.

Накопление карбонильных групп белков в сыворотке крови пациентов с генотипом Т/Т было наибольшим ($40,0 \pm 4,6\%$), а наименьшим — у пациентов с генотипом С/С ($21,1 \pm 2,0\%$), в группе гетерозигот С/Т динамика составила $30,8 \pm 7,0\%$. У больных РМЖ после химиолучевой терапии регистрировалось достоверное повышение содержания ТФР-β1, оксипролина, ИЛ-6 и СРП в сыворотке крови. У гомозигот дикого типа С/С содержание ТФР-β1 в среднем повысилось на $11,0 \pm 1,1\%$, у гетерозигот С/Т — на $17,8 \pm 1,9\%$, в то время как у гомозигот Т/Т — на $51,8 \pm 3,5\%$, содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у гомозигот Т/Т выросло на $30,7 \pm 4,8\%$, средний прирост у гетерозигот С/Т составил $39,4 \pm 8,1\%$ и наименьшим он был у гомозигот дикого типа С/С — $19,1 \pm 4,0\%$.

Исследование мутации гена МТНFR позволяет выявить пациентов с потенциально высоким риском развития постхимиолучевых легочных повреждений и ввести систему превентивных мероприятий.

Получив обнадеживающие результаты от применения кверцетина и тиотриазолина у животных, мы изучили их влияние на развитие постхимиолучевых легочных повреждений у больных РМЖ и возможность предупреждения ими негативного влияния мутаций генов МТНFR и MMP-12. Применяв их у 146 пациентов, мы получили выраженный протекторный эффект. Ни у одной из пациенток, получавших химиолучевую терапию на фоне протекторов, фиброз легких не развивался, пневмосклероз на СКТ был обнаружен у 5 больных, что составило $3,4 \pm 1,5\%$ от общего числа. Значительно уменьшились явления воспаления и улучшились показатели внешнего дыхания.

Уже через 3 месяца от начала лечения количество больных с кашлем под влиянием протекторов уменьшилось с $64,1 \pm 4,0\%$ до $31,5 \pm 3,8\%$, с одышкой с $54,9 \pm 4,1\%$ до $28,8 \pm 3,7\%$ ($p < 0,001$). Через 12 месяцев явления пневмосклероза и фиброза легких выявлялись на СКТ у $33,1 \pm 3,9\%$ больных контрольной группы, в группе больных, которые использовали протекторы, пневмосклероз развивался только у $3,4 \pm 1,5\%$ пациенток, а фиброз легких не определялся вовсе.

Прием протекторов значительно улучшал через 12 месяцев и показатели внешнего дыхания. Так, форсированная жизненная емкость легких в контрольной группе больных через 12 месяцев была достоверно ($p < 0,05$) ниже нормы и составляла $2,52 \pm 0,36$ л, в группе больных, получавших протекторы, она составила $2,88 \pm 0,18$ л, что статистически значимо не отличалась от нормы. Максимальная вентиляция легких у больных контрольной группы составляла $69,9 \pm 14,6$ л/мин, тогда как у больных с протекторами — $92,0 \pm 4,8$ л/мин. Пиковая объемная скорость выдоха в контроле была ниже нормы на $26,8 \pm 1,3\%$, когда в группе с протекторами достоверно не отличалась от нормы.

Применение кверцетина и тиотриазолина уменьшало признаки окислительного повреждения белков у гомозигот Т/Т на $32,7 \pm 5,0\%$ и практически полностью нивелировало их у гомозигот С/С.

Под влиянием химиолучевой терапии у пациентов РМЖ повышалось содержание гомоцистеина, маркеров воспаления и оксидантного стресса, рос уровень ТФР-β1 и ок-

сипролина. Применение протекторов уменьшало, а иногда полностью нивелировало это нежелательное проявление. Так уровень гомоцистеина в группе больных дикого типа (С/С) при применении протекторов уменьшился на $8 \pm 4\%$ и практически не отличался от исходного уровня. В группе больных с С/Т мутацией уровень гомоцистеина под действием протекторов уменьшился на $9,7 \pm 5,0\%$, а в группе Т/Т — на $8,7 \pm 4,0\%$. У гомозигот типа С/С химиолучевая терапия повышала содержание профибротического агента ТФР- $\beta 1$ на $10,0 \pm 2,5\%$, у гетерозигот С/Т — на $18,2 \pm 4,5\%$, а у гомозигот Т/Т — на $48,5 \pm 5,5\%$. В то же время, в группе пациентов, профилактически получавших протекторы, химио- радиоиндуцированное повышение содержания ТФР- $\beta 1$ не превышало $8,1 \pm 3,3\%$ (у гомозигот Т/Т) и достоверно не отличалось от исходных показателей у гомозигот дикого типа С/С и гетерозигот С/Т. При сочетании химиолучевой терапии с кверцетином и тиотриазолином прирост уровня провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и СРП в сыворотке крови больных РМЖ достоверно не отличался от исходного уровня во всех подгруппах, хотя в группе без протекторов после химио-радиотерапии уровень ИЛ-6 рос у гомозигот дикого типа С/С на $19,1 \pm 9,1\%$, а у носителей С/Т и Т/Т мутации до $36,6 \pm 9,5\%$ и $52,3 \pm 10,6\%$ соответственно.

Выводы

1. Генетические факторы, а именно мутация С677Т в гене МТНFR и полиморфизм А/Г гена ММР-12, имеют непосредственное влияние на развитие постхимиолучевых легочных повреждений у больных раком молочной железы. У носителей аллели А/Г гена ММР-12 в сочетании с мутацией С677Т гена МТНFR значительно возрастает риск развития фиброза легких и других постхимиолучевых легочных повреждений.
2. Профилактическое назначение кверцетина и тиотриазолина достоверно уменьшает индуцированные химиолучевой терапией нарушения уровня гомоцистеина, ИЛ-6, ТФР- $\beta 1$, МДА и карбонильных групп белков в сыворотке крови у гомо- и гетерозиготных носителей Т-аллели и практически нивелирует их у гомозигот дикого типа, что позволяет рекомендовать их в качестве модуляторов негативного влияния мутации гена С677Т МТНFR у больных РМЖ.
3. Применение кверцетина и тиотриазолина уменьшает частоту развития постхимиолучевых бронхитов с $30,9 \pm 2,7\%$ до $4,0 \pm 1,3\%$, пневмонита с $31,9 \pm 2,7\%$ до $5,0 \pm 1,4\%$, склероза легких с $13 \pm 2,4\%$ до $3,0 \pm 1,0\%$. Пневмофиброз у больных, получавших протекторы, не встречался, когда в контрольной группе он определялся у $20 \pm 2,8\%$ больных.

Литература

1. Василенко Е. А. Фармакокинетический профиль липосомального кверцетина в мозговой ткани / Е. А. Василенко, О. К. Ярош // Лекарства. — 2006. — № 3–4. — С. 72–76.
2. Воротынцева Н. С. Рентгноппульмонология / Н. С. Воротынцева, С. С. Гольев. — М.: ООО «МИА», 2009. — 280 с.
3. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутазы в медицине / А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, И. В. Чурилова [и др.], Харьков: НФаУ «Золотые страницы», 2004. — 288 с.
4. Коррекция эндотелиальной дисфункции, вызванной влиянием γ облучения, с помощью розчининного и липосомального кверцетина / А. В. Кислова, А. Л. Сапатый, И. Г. Купновицке [и др.] // Физиологический журнал. — 2006. — № 3. — С. 78–81.
5. Кузнецова С. Влияние комбинации тиотриазолина и пирацетама на функциональное состояние центральной нервной системы у больных, перенесших ишемический инсульт / С. Кузнецова, В. Кузнецов, М. Воробей // Диагностика и лечение. — 2005. — № 2 — С. 73–77.
6. Пентюк Н. А. Метаболические предикторы фиброза печени у больных хроническими гепатитами / Н. А. Пентюк // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2011. — № 1 — С. 134–138.
7. Aghamohammadi V. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total

antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus / V. Aghamohammadi, B. Gargari, A. Aliasgharzadeh // J Am Coll Nutr.— 2011.— V. 304 (3).— P. 210–215.

8. Chemotherapy-related delayed bilateral spontaneous pneumothorax and lung fibrosis: methotrexate or cyclophosphamide, or both? / L. Fang, C. Huang, A. Chuang [et al.] // Clin Respir J.— 2010.— Vol. 4, № 4.— P. 254–255.
9. Diesel exhaust particles induce matrix metalloproteinase-1 in human lung epithelial cells via

a NADP (H) oxidase/NOX4 redox-dependent mechanism / N. Amara, R. Bachoual R, M. Desmard [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.— 2007.— Vol. 293, № 1.— P. 170–181.

10. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma / E. David, P. Guihard, B. Brounais et al. // Int J Cancer.— 2011.— V. 128 (8).— P. 1822–1835.
11. Myocardial fibrosis and TGFB expression in hyperhomocysteinemic rats / L. Raaf, C. Nol, M. Cherifi [et al.] // Mol Cell Biochem.— 2011.— V. 3447 (1–2).— P. 63–70.

References

1. Vasilenko E.A., Yarosh O.K. Pharmacokinetic profile of liposomal quercetin in brain tissue. Lekarstva [Medicaments]. 2006. no. 3–4, p.72–76.
2. Vorotyntseva N.S., Golyev S.S. Rentgenopulmonologiya [Radiopulmonology]. Moscow. MIA Publ., 2009. 280 p.
3. Stefanov A.V., Derimedved L.V., Churilova I.V. Clinicoexperimental justification of using of superoxidedismutase in medicine. NFaU «Zoloty Stranitsy» [NFaU «Golden pages»], 2004.— 288 p.
4. Kislova A.V., Sapatyj A.L., Kupnovitske I.G. et al. Correction of endothelial dysfunction caused by gamma-radiation using liposomal quercetin. Fiziologicheskij Zhurnal [Physiological Journal]. 2006. no. 3 p.78–81.
5. Kuznetsova S., Kuznetsov V., Vorobey M. Influence of tiotriazolyne and pyracetam combination on functional state of central nervous system in patients after ischemic stroke. Diagnostika i lecheniye [Diagnostics and treatment]. 2005. no. 2, p.73–77.
6. Pentyuk N.A. Metabolic predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. Experimentalnaya i klinicheskaya meditsina [Experimental and clinical medicine]. 2011. no.3–4, p.72–76.
7. Aghamohammadi V. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus / V. Aghamohammadi, B. Gargari, A. Aliasgharzadeh // J Am Coll Nutr.— 2011.— V. 304 (3).— P. 210–215.
8. Chemotherapy-related delayed bilateral spontaneous pneumothorax and lung fibrosis: methotrexate or cyclophosphamide, or both? / L. Fang, C. Huang, A. Chuang [et al.] // Clin Respir J.— 2010.— Vol. 4, № 4.— P. 254–255.
9. Diesel exhaust particles induce matrix metalloproteinase-1 in human lung epithelial cells via a NADP (H) oxidase/NOX4 redox-dependent mechanism / N. Amara, R. Bachoual R, M. Desmard [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.— 2007.— Vol. 293, № 1.— P. 170–181.
10. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma / E. David, P. Guihard, B. Brounais et al. // Int J Cancer.— 2011.— V. 128 (8).— P. 1822–1835.
11. Myocardial fibrosis and TGFB expression in hyperhomocysteinemic rats / L. Raaf, C. Nol, M. Cherifi [et al.] // Mol Cell Biochem.— 2011.— V. 3447 (1–2).— P. 63–70.

Медико-биологические исследования по нейтрон-захватной терапии на атомном реакторе ИЯФ АН РУз

OPPORTUNITIES OF NEUTRON CAPTURE THERAPY IN UZBEKISTAN

Цитирование: Navruzov S.N., Khodjaeva N.Kh., Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Kim A.A., Juraeva G.T.
OPPORTUNITIES OF NEUTRON CAPTURE THERAPY IN UZBEKISTAN. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:10-23

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-10-23

**НАВРУЗОВ С.Н., ХОДЖАЕВА Н.Х., КУЛАБДУЛЛАЕВ Г.А.,
АБДУЛЛАЕВА Г.А., КИМ А.А., ДЖУРАЕВА Г.Т.**

В работе представлены устройство и характеристики эпитеплового нейтронного канала, созданного на атомном реакторе ВВР-СМ ИЯФ АН РУз для медико-биологических исследований. Обсуждаются проводимые медико-биологические исследования по нейтрон-захватной терапии. В этой статье представлены результаты научных исследований по разработке GdNCT в Узбекистане. Был получен пучок эпитепловых нейтронов с характеристиками, удовлетворяющими всем требованиям МАГАТЭ. А также, была вычислена керма нейтрона для биологических тканей $K_{b\text{tn}} = 1,35 \cdot 10^{-4}$ Гр/с и 1 мкг природного гадолиния в 1 г биологической ткани $K_{G\text{dn}} = 3,1 \cdot 10^{-7}$ Гр/с для этого пучка. Известный фармакологический препарат Магневист (Magnevist) выбран в качестве средства доставки гадолиния. Для расчета поглощенной дозы, фармакокинетика Магневист была изучена после внутриопухолевой инъекции у мышей и внутримышечного введения у крыс. Были представлены результаты исследований влияния эпитепловых нейтронов пучка на связывающей способности транспортных белков крови человека, на опухолевых клетках C-180 у мышей и на хирургических материалах человеческого аденокарциномы желудка. Подведен итог планируемых научных исследований с применением этого пучка в Узбекистане.

Ключевые слова: нейтрон-захватная терапия, лучевая терапия, эпитепловые потоки нейтронов, атомный реактор, гадолиний, Магневист

Контактная информация:

Наврузов Саримбек Наврузович – профессор, Директор Республиканского Онкологического Научного Центра МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Ходжаева Нозима Хайруллаевна – старший научный сотрудник Республиканского Онкологического Научного Центра МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Кулабдуллаев Гайратулла Асатович –заведующий лабораторией ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

S.N. NAVRUZOV, N.KH. KHODJAEVA, G.A. KULABDULLAEV, G.A. ABDULLAEVA, A.A. KIM, G.T. JURAEVA

In article are presented the devices and characteristics of channel of epithermal neutrons created on nuclear reactor WWR-SM INP AS of RUz for medical and biologic researches. Realized medical and biologic researches on neutron capture therapy are discussed. Developed for treatment of radio resistant malignant tumors the Gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) is based on the nuclear capture and reactions that occur when ^{155}Gd and ^{157}Gd , which are non-radioactive constituents of natural elemental gadolinium, are irradiated by thermal neutrons with low energy 0.025 eV. In this article, results of scientific researches on development GdNCT in Uzbekistan are presented. The beam of epithermal neutrons with characteristics satisfying the all requirements of IAEA was received. Neutron kerma for biological tissues $K_{b\text{tn}} = 1,35 \cdot 10^{-4}$ Gr/s and for 1 mg natural gadolinium in 1 g of biological tissues $K_{G\text{dn}} = 3,1 \cdot 10^{-7}$ Gr/s for this beam was calculated. As gadolinium delivery agent the well-known pharmacological preparation Magnevis was chosen. For absorbed dose calculation, the Magnevis pharmacokinetics was studied after intratumoral injection in mice and intramuscular injection in rats. Results of researches of influence epithermal neutrons beam on binding ability of transport proteins of human blood, on tumor cells C-180 at mice and on surgical material of human stomach adenocarcinoma are

Абдуллаева Гаянэ Артоевна —старший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Ким Андрей Алексеевич —старший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Джураева Гулнора Талиповна —младший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.bahodirova@bk.ru

presented. Planned scientific researches with application of this beam in Uzbekistan are summarized.

Contacts: N. Kh. Khodjaeva, S. N. Navruzov — National Cancer Center of Uzbekistan, Ministry of Health of Uzbekistan, Farobiy street 383, 100174 Tashkent — Uzbekistan, e-mail: dr.bahodirova@bk.ru

G.A. Kulabdullaev, A.A.KIM, G.A.Abdullaeva, G.T. JURAeva — Institute of Nuclear Physics, Uzbekistan Academy of Science, Ulugbek, 100214 Tashkent — Uzbekistan

Key words: neutron capture therapy, radiation therapy, epithermal neutron fluxes, nuclear reactor, gadolinium, magnevis

1. Введение

Разработка эффективных технологий лечения раковых заболеваний, с использованием плотно ионизирующих излучений является актуальной задачей и имеет огромное значение для практической медицины. Основная задача лучевой терапии — это поражение ионизирующим излучением опухолевых тканей без повреждения здоровых тканей, попадающих в зону терапевтического воздействия облучения [1, 2]. Одним из направлений в решении проблемы избирательного поражения злокачественных опухолей является развитие метода нейтрон-захватной терапии (НЗТ). НЗТ является бинарной технологией, использующей препараты, содержащие нуклиды (^{10}B или ^{157}Gd) с большим сечением захвата, которые, поглощая нейтроны, образуют вторичное излучение, используемое для уничтожения опухолевых клеток. В отличие от традиционной лучевой терапии, наведение на цель выполняется, прежде всего, избирательной концентрацией препаратов в опухоли, а не нацеливанием пучка. Сегодня методика НЗТ интенсивно развивается во многих странах мира (США, Евросоюз, Япония, Россия, Аргентина, Индонезия и др.). В Узбекистане исследования по программе развития НЗТ были начаты в 2006 году в лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз.

Развитие методики НЗТ требует подходящего по энергетическому составу и интенсивности пучка нейтронов, а именно необходимо обеспечить поток нейтронов в энергетическом диапазоне от 1,0 эВ до 10 кэВ с интенсивностью ($10^8 \div 10^9$) нейтрон/см²·с [2]. Исследовательские атомные реакторы вполне могут быть использованы для этих целей. Нейтроны, генерируемые в атомном реакторе, обладают рядом преимуществ по сравнению с другими источниками нейтронов: широкий энергетический спектр, высокая относительная биологическая эффективность (ОБЭ), высокая мощность дозы. Проникающая способность наиболее эффективных в плане ОБЭ реакторных нейтронов достаточна для лечения многих расположенных на глубине 5–6 см опухолей. Использование специально разработанного оборудования (фильтры, коллиматоры и др.) позволяет создать в зоне опухоли дополнительный флюенс эпитепловых нейтронов. Проведённая модернизация одного из горизонтальных каналов исследовательского атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз позволила из энергетического спектра реакторных нейтронов выделить поток эпитепловых нейтронов с характеристиками приемлемыми для развития метода НЗТ [3]. На выходе нейтронного канала создано специальное помещение-бокс для облучений, оборудованное биологической защитой. Всё это позво-

ляет говорить о возможности создания первой в Узбекистане исследовательской базы для развития в стране НЗТ.

2. Помещение-бокс для облучений

Для исследовательских целей и внедрения метода НЗТ злокачественных опухолей в клиническую практику требуется создание канала, оборудованного дополнительно специализированным помещением-боксом, позволяющим проведение облучений нейтронами за пределами активной зоны атомного реактора [4–6]. Для этого была выделена достаточная площадь главного зала атомного реактора, примыкающая к 9-горизонтальному каналу (ГК). Помещение-бокс, имеющее внешние размеры 562x271x244 см³, оборудовано системой биологической защиты, выполненной из свинцовых кирпичей и парафина, толщина которого подобрана оптимально для подавления фона. Фон здесь обусловлен преимущественно фотонами (>2 МэВ) из реакции $1\text{H} (n, \gamma) 2\text{D}$, возникающими при прохождении нейтронов через слой защиты из парафина. Расчеты показали, что оптимальная толщина слоя парафина, достаточная для подавления фона высокоэнергичных фотонов, равна 45 см. При этом радиационная защита вне помещения-бокса соответствует нормам радиационной безопасности для персонала. Другими словами, в любой точке на внешнем периметре помещения-бокса (при открытом шибере в канале) суммарная доза излучений не превышает допустимую дозу для физического зала атомного реактора и, соответственно, внутри бокса при закрытом шибере канала. Это подтверждается измерениями мощности дозы γ -квантов по периметру помещения-бокса, которые изменяются в диапазоне 4,2–22 мкЗв/ч, а мощность дозы нейтронов 11 мкЗв/ч. Внутренний размер бокса (343x206x218 см) соответствует условиям беспрепятственной работы в нем персонала по установке облучаемого объекта и расположения систем жизнеобеспечения и телеметрии. Вид облучательного бокса представлен на рисунке 1.

3. Источник нейтронов для Gd-НЗТ

Для нейтрон-захватной терапии онкологических заболеваний необходимы пучки нейтронов специального качества. Требования к таким пучкам сформулированы медицинскими физиками и одобрены соответствующими медицинскими методами передач, излечивающей методы [7]. Для решения медицинских проблем часто используются модернизированные исследовательские реакторы, которые могут давать пучки нейтронов с необходимыми характеристиками. Нейтроны, произведенные ядерными реакторами, имеют множество преимуществ по сравнению с другими источниками нейтронов: широкий спектр энергии, высокая относительная биологическая эффективность (РБЭ), высокая мощность дозы.

Проникающая способность наиболее эффективна в отношении РБЭ нейтронов реактора достаточна для лечения многих опухолей, расположенных на глубине 5–6 см.

Главные требования для физических характеристик медицинских нейтронных пучков следующие: высокая интенсивность потока эпитепловых нейтронов (1 эВ–10 кэВ) нейтроны ($\sim 10^8$ – 10^{10} нейтронов см⁻² с⁻¹ [7]); небольшой вклад компонента быстрых нейтронов (приемлемое отношение потоков быстрых-к-эпитепловым нейтронам $\Phi_f / \Phi_{ep} \approx 1:50$ [7]);



Рис. 1. Внутренний вид помещения

Таблица 1. Сравнение характеристик пучка эпитепловых нейтронов горизонтального канала ядерного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз с требованиями МАГАТЭ

	$\Phi_{\text{ep}}, \text{n/cm}^2\text{s}$	$D_{\gamma}/\Phi_{\text{ep}}, \text{Gy sm}^2$	$D_{\gamma}/\Phi_{\text{ep}}, \text{Gy sm}^2$	$\Phi_{\gamma}/\Phi_{\text{ep}}$	J/Φ_{ep}
IAEA	$> 10^8 - 10^9$	$< 2 \times 10^{-13}$	$< 2 \times 10^{-13}$	$< 0,05$	$> 0,7$
INP UzAS	$6,54 \times 10^8$	$2,6 \times 10^{-13}$	$0,12 \times 10^{-13}$	0,008	0,77

Где Φ_{ep} – плотность потока эпитепловых нейтронов, Φ_{γ} – плотность потока быстрых нейтронов, D_{γ} и D_{γ} – мощность дозы быстрых нейтронов и γ -квантов, J/Φ_{ep} – отношение потока направленных нейтронов к общему нейтронному потоку.

низкая доза γ -излучения (должны быть меньше чем 2×10^{-13} Гр $\text{см}^2/\text{neutron}$ для пациента [7]); отношение потоков быстрых-к-эпитепловым нейтронам должно быть ~ 0.05 [7]; и отношение направленного нейтронного потока к общему нейтронному потоку должно соответствовать соотношению $J/\Phi > 0.7$ [7].

Есть два главных метода для получения медицинского нейтронного пучка: смешение и фильтрация спектра реакторных нейтронов. Если для нейтрон-захватной терапии имеются только горизонтальные каналы реактора, то предпочтительнее метод фильтрации для получения нужного пучка нейтронов. Метод фильтрации означает пропускание нейтронов с необходимым спектром энергии и удаление нейтронов с другими параметрами. Физические процессы, возникающие во время пропускания нейтронного пучка через канал, моделировались с использованием программы MCNP-4C [8]. На основании измерений активности образца, мы вычислили плотность потока тепловых нейтронов $\Phi_{\text{ep}} = 1.56 \times 10^{13}$ нейтронов $\text{см}^{-2} \text{с}^{-1}$ и плотность потока быстрых нейтронов $\Phi_{\gamma} = 9.46 \times 10^{11}$ нейтронов $\text{см}^{-2} \text{с}^{-1}$ на входе (около активной зоны) девятого горизонтального канала реактора. Экспериментально полученные данные были использованы для того, чтобы описать спектр энергии $\Phi(E)$ реакторных нейтронов распределением Максвелла в тепловой области, $1/E$ распределением в супертермальной области, и спектр деления при более высоких энергиях. Мы вычислили физические и технические характеристики фильтров, предназначенных для формирования нейтронного пучка заданной интенсивности и спектра источника эпитепловых нейтронов для нейтрон-захватной терапии. Результаты вычисления близки к ха-

рактеристикам пучков эпитепловых нейтронов, используемых для НЗТ на других исследовательских реакторах [9].

Выполненная нами модернизация девятого горизонтального канала исследовательского ядерного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз позволила получить пучок эпитепловых нейтронов (0,5 эВ-10 кэВ) с характеристиками, пригодными для разработки метода Gd-НЗТ [10], как показано выше в таблице 1.

Плотность пучка эпитепловых нейтронов была определена методом активации фольги. Как показано в таблице, характеристики нашего пучка эпитепловых нейтронов соответствуют требованиям МАГАТЭ. Наш пучок эпитепловых нейтронов может использоваться для медицинских и биологических исследований по Gd-НЗТ.

4. Гадолиний нейтрон-захватная терапия

Гадолиний нейтрон-захватная терапия (GdNCT) основана на ядерном захвате и реакциях, которые происходят, когда ^{155}Gd и ^{157}Gd , который является нерадиоактивным нуклидом природного гадолиния, облучаются тепловыми нейтронами с низкой энергией 0,025 эВ. Это приводит к высвобождению большого количества энергии γ -излучения, внутренних конверсионных электронов, рентгеновского излучения и Оже-электронов, как показано ниже.

Использование GdНЗТ для лечения онкологических заболеваний привлекает все больше внимания из-за эффективного летального эффекта Оже-электронов, которые продемонстрировали более высокую летальность клеток, чем альфа-частицы [11]. Природный Gd

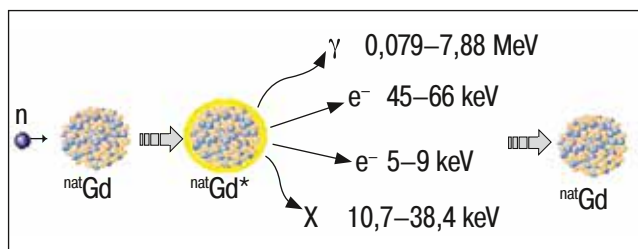


Рис. 2. Реакция захвата нейтронов гадолинием

состоит из 7 стабильных нуклидов, включая ^{152}Gd (0,205%), ^{154}Gd (2,23%), ^{155}Gd (15,10%), ^{156}Gd (20,60%), ^{157}Gd (15,70%), ^{158}Gd (24,50%) и ^{160}Gd (21,60%). Среди них ^{155}Gd и ^{157}Gd обладают отличными нейтрон-захватными свойствами с сечениями захвата тепловых нейтронов 60800 и 255000 барн, соответственно, которые примерно в 15,84 и 66,4 раз больше чем сечение захвата ^{10}B . Сечения ядерных реакций для других изотопов небольшие и ими можно пренебречь при вычислениях дозы. Поэтому мы считаем, что ^{155}Gd и ^{157}Gd вносят основной вклад в суммарную дозу (20%- ^{155}Gd и 80%- ^{157}Gd) [12].

Впервые о пригодности гадолиния для НЗТ было заявлено Locher в 1936 [13]. После этого он долгое время не использовался для НЗТ. Все исследования по НЗТ проводились с использованием основного нуклида для НЗТ ^{10}B [14–26]. Но для лечения некоторых радиорезистентных форм рака необходим элемент с большим сечением захвата нейтронов и способный больше аккумулироваться в опухоли. Препарат с подобными свойствами Gd-DTPA был предложен как контрастное вещество для ядерной магнитной диагностики резонанса в 1984 [27]. С этого времени возобновился интерес к гадолинию как к изотопу, пригодному для НЗТ.

В первых работах по применению Gd рассчитывалось только распределение дозы от гамма-излучения реакции Gd (n, γ) [28–31]. Однако Мартин и др. [32, 33] и Laster и др. [34] показали, что в экспериментах с клетками эффект от реакции Gd (n, γ) выше, чем полученный только от гамма-излучения. В работах [32, 33] это объяснялось воздействием Оже-электронов. В работе [34] этот эффект объяснялся взаимодействием электронов внутренней конверсии и Оже-электронов гадо-

линия. В настоящее время это явление еще не имеет точного объяснения. Для этой цели требуется оценка и определение доз от всех видов излучений, появляющихся во время ядерных реакций в гадолинии. В имеющейся литературе наблюдаются значительные различия в расчетах [35–39].

Несмотря на это этот эффект применяется для лечения некоторых радиорезистентных форм опухолей. В данной работе мы кратко суммируем современные разработки по источнику нейтронов, по гадолиний содержащим фармакологическим препаратам, и исследованиям на биологических объектах и с химическими дозиметрами в Узбекистане.

5. Определение спектрального состава эпитеплового нейтронного пучка

Известно, что НЗТ включает в себя взаимодействие двух составляющих, каждая из которых в отдельности не оказывает влияния на клетки. Это тепловые и/или эпитепловые нейтроны и бор или гадолиний содержащие соединения. При прохождении тепловых нейтронов через биологическую ткань (кожа, кровь, опухоль, мышца и др.), в состав которой был введен, например, ^{10}B , проходят три реакции захвата тепловых нейтронов: ^1H (n, γ) ^2H ; ^{14}N (n, p) ^{14}C ; ^{10}B (n, α) ^7Li . Первые две реакции с водородом и азотом протекают и в нормальных, и в злокачественных клетках и вносят дополнительную дозу облучения при терапии. При этом все ткани получают примерно одинаковую дозовую нагрузку. Для того чтобы на этом фоне вклад нейтронного захвата ^{10}B был определяющим, т.е. концентрация бора в опухоли была достаточной для формирования эффективной поглощенной дозы, необходимо иметь концентрацию бора в опухоли в диапазоне 20–40 мкг ^{10}B /г ткани или 10^9 атомов бора на каждую клетку при плотности потока нейтронов $\sim 10^9$ н/см²·с. При этом 75–80% дозы будут обусловлены реакцией деления ^{10}B [6]. Так как поглощенная доза прямо зависит от концентрации ^{10}B в ткани и плотности потока эпитепловых нейтронов, то резкое уменьшение одного из этих параметров приведет к неэффективности данной терапии.

Важным фактором также является достижение требуемой плотности потока эпитепловых нейтронов при минимизации быстрой нейтронной компоненты. Поскольку быстрые нейтроны наряду с процессами упругого рассеяния на элементах ткани, так же вызывают побочные биологические эффекты, за счёт реакции глубокого отщепления с выбиванием из ядер С, N, О протонов с большим значением линейной передачи энергии. Таким образом, для прогнозирования поглощенной дозы от нейтронов в облучаемых опухолях требуется детальное знание спектральных характеристик пучка нейтронов.

Проблемы измерения нейтронного излучения экспериментальными методами связаны с тем, что чувствительность практически всех нейтронных дозиметров сложным образом зависит от энергии нейтронов. Поэтому этапу собственно дозиметрии должен предшествовать этап измерения спектра нейтронов.

Поток и энергетический спектр эпитеплового нейтронного пучка на выходе 9 ГК реактора ВВР-СМ вначале рассчитывался теоретически методом Монте-Карло с помощью программы MCNP-4C [8] и затем определялся экспериментально. Здесь применялась методика активации тонких фольг. Образование радиоактивных изотопов в результате взаимодействия нейтронов с материалом фольги (образца) является физическим принципом этого метода. Использование этого метода позволило охватить весь диапазон реакторного спектра. Многие ядра имеют резонансный характер захвата нейтронов и, исходя из зависимости сечения такого ядра от энергии нейтронов, нетрудно прийти к выводу о том, что активность фольги (образца) связана, в основном, с поглощением нейтронов в области основного резонанса [40]. Плотность нейтронного потока рассчитывалась по измеренному значению активности используемых образцов, при этом измерения активности образцов осуществлялись с помощью германиевого детектора со спектрометрической системой GENIE 2000 фирмы CANBERRA. Экспериментальные данные по измерениям плотности нейтронного потока приведены в таблице 2.

В работе [9] приводятся экспериментальные данные спектров эпитепловых нейтрон-

Таблица 2. Экспериментальные данные измерений плотности нейтронного потока

Образец	E_n — энергия индикации	Φ , н/см ² ·с
¹¹⁰ Cd	<0,1 эВ	$5,29 \times 10^6$
¹¹⁵ In	1,456 эВ	$6,4 \times 10^6$
¹²¹ Sb	8,0 эВ	$1,2 \times 10^7$
¹⁸⁶ W	18,4 эВ	$9,15 \times 10^6$
⁵⁹ Co	132 эВ	$6,08 \times 10^8$
⁵⁵ Mn	337 эВ	$5,43 \times 10^6$
⁶³ Cu	577 эВ	$5,5 \times 10^6$
²³ Na	2950 эВ	$7,54 \times 10^6$
⁵⁸ Ni	0,4 МэВ	$3,9 \times 10^5$
²⁴ Mg	4,9 МэВ	$3,96 \times 10^5$

ных пучков, разработанных для технологии НЗТ на реакторах: FiR 1 (Финский исследовательский реактор, Espoo), BMRR (Брукхевенский медицинский исследовательский реактор), HFR (Высокопоточный реактор, Петтен, Нидерланды), KURRI (Исследовательский реактор университета г. Киото, Япония), MITR (Технологический реактор Массачусетского института, США), RA-6 (Исследовательский реактор, Bariloche, Аргентина), WSU (Исследовательский реактор университета шт. Вашингтон, США), JRR-4 (Исследовательский реактор Японского Научного Института Атомной Энергии). Данные этих измерений получены также методом активации тонких фольг, как и нами для мониторинга нейтронного пучка. Поэтому данные наших измерений спектрального состава эпитеплового нейтронного пучка и данные этих исследовательских реакторов в сравнении приведены на рисунке 3. Как видно из рисунка, преимуществом эпитеплового нейтронного пучка атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз можно считать сравнительно более низкую компоненту быстрых нейтронов, которые создают побочные биологические эффекты при облучении.

6. Гадолиний содержащие препараты

В идеале гадолиний содержащие препараты, используемые для Gd-НЗТ, должны иметь

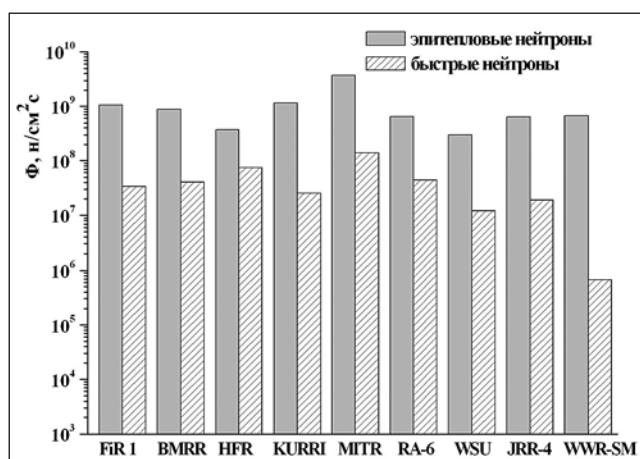


Рис. 3. Сравнение измерений спектра эпителиевых нейтронных пучков для НЗТ на исследовательских реакторах

высокую специфичность к раковым клеткам при низкой концентрации в окружающих нормальных тканях и крови.

Поскольку желательно ограничить облучение только опухолевыми клетками, была бы предпочтительна внутриклеточная и оптимально внутриядерная локализация гадолиния. Изначально гадолиний содержащие препараты не были специально разработаны для использования в НЗТ, а скорее были отобраны из имеющихся готовых препаратов с известными фармакологическими характеристиками и наименьшей токсичностью [27]. Одним из первых используемых в Gd-НЗТ препаратов был Gd-DTPA (Магневист), предложенный как контрастный препарат для ЯМР диагностики.

Теоретически Gd-НЗТ является идеальным методом для терапии рака из-за его безопасности. ¹⁵⁷Gd главный нуклид, используемый как агент НЗТ, имеет не очень большую токсичность, а нейтронный пучок, идеально примененный в самой НЗТ, имеет очень низкую энергию (между 1 эВ и 10 КэВ), которая не вредна для тканей. Что еще более важно цитостатическое излучение появляется только, когда препараты с Gd взаимодействуют с нейтронным пучком в нужных участках. На практике, для успешной Gd-НЗТ помимо качества нейтронного пучка и других параметров, необходимых для соответствующего излучения пучка в нужных участках, требуется достаточная концентрация Gd в участках опухоли до начала и во

время облучения нейтронным излучением. Это и является одним из критических факторов, который довольно трудно достичь.

Было предложено, что оптимальная концентрация ¹⁵⁷Gd в опухолях, достаточная для захвата нейтронного пучка, чтобы испустить достаточное количество цитостатических фотонов, находится в диапазоне между 50 и 200 мкг на г влажной опухоли [41]. Использование Gd-связывающих хелатных соединений, таких как Gd-DTPA, вместо свободного Gd показало более высокий профиль безопасности [42]. Однако применение Gd-DTPA в Gd-НЗТ ограничено, потому что он быстро диффундирует из опухолей из-за его сильно гидрофильных свойств [43]. Было сделано много попыток соответствовать требованиям доставки и удерживания достаточного количества Gd в участках опухоли, таких как прямые внутриопухолевые инъекции комплекса гадопентеновая кислота/хитозан и Gd-содержащих эмульсий и микросфер [44–46]; артериальное введение Gd-микрокапсул [43]; или системная инъекция Gd, нацеленная на опухоль [47].

Гадолиний содержащий препарат Магневист широко применяется в НЗТ, несмотря на новые разработанные фармакологические препараты [48]. Преимущество использования Magnevist состоит в том, что он является известным фармакологическим препаратом, зарегистрированным и утвержденным для лечения в клинической медицине во многих странах. Это позволяет использовать Магневист без дополнительного разрешения регулирующих организаций. Этот препарат использовался в экспериментах НЗТ на животных в недавние годы [49–50]. Такие исследования продолжались с другим гадолиний содержащим препаратом — Дипентастом [51–52].

Несмотря на появление новых специализированных препаратов для Gd-НЗТ, серьезным аргументом для использования является то, что Магневист не является так называемым «орфанным» препаратом, поскольку он широко применяется в клинической томографии. А это, в свою очередь, сильно снижает расходы на препараты для НЗТ.

Исходя из вышеперечисленных причин, Магневист был выбран как гадолиний содержащий препарат для дальнейших исследований Gd-НЗТ в Узбекистане.

7. Исследования на биологических объектах

В последние несколько лет в Институте ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан были начаты медико-биологические исследования по НЗТ на канале медицинского назначения реактора ВВР-СМ. Был проведен ряд следующих исследований на различных биологических объектах.

7.1 Исследование воздействия бор нейтрон-захватной реакции на транспортные белки крови человека.

Для проверки характеристик эпитеплового нейтронного пучка были проведены эксперименты с бором. Было исследовано влияние облучения эпитепловыми нейтронами на связывающую способность белков сыворотки крови человека в присутствии боратного буфера. В качестве источника бора использовали боратный буфер с pH 7,4. Для оценки воздействия нейтронного облучения на белки сыворотки крови нами была выбрана 50 мМ концентрация боратного буфера (с содержанием ^{10}B 106,49 мкг/мл ^{10}B — что в 3,55 раз выше терапевтической дозы (по литературным данным эффективная концентрация ^{10}B в облучаемой опухоли составляет примерно 30 мкг/г). Применение боратного буфера в качестве источника бора в облучаемом образце не влияет на связывание фармакологических препаратов с белками сыворотки крови. Это в свою очередь позволяет изменять концентрацию бора в исследуемом образце в большом диапазоне.

Также как и в случае с фоновым облучением (без бора) нами было обнаружено, что облучение эпитепловым нейтронным пучком сыворотки крови человека в 50 мМ боратном буфере (с концентрацией ^{10}B 106,49 мкг/мл) меняет характеристики связывания меченых тритием фармакологических препаратов с транспортными белками сыворотки в различной степени. При этом наблюдается как уменьшение связывания, так и увеличение связывания, что свидетельствует о функциональной активности связывающих сайтов молекулы альбумина. Процент изменений связывания вполне сопоставим с изменениями при облучении в отсутствии бора. При

этом также не наблюдается полной денатурации лиганд-связывающих сайтов альбумина. Полученные данные вполне согласуются с литературными данными, показывающими, что для полной денатурации белков необходимы более мощные дозы нейтронного облучения [53].

Исходя из этого можно достаточно уверенно предположить, что терапевтическое облучение пучком эпитепловых нейтронов в целом не оказывает разрушающего воздействия на связывающую способность транспортных белков сыворотки крови человека как в присутствии ^{10}B , так и в его отсутствии [54].

Из-за сложности производства препаратов с ^{10}B в Узбекистане пока это направление НЗТ не развивается. Поэтому все последующие исследования проводили с использованием гадолиний содержащего препарата Магневист.

7.2 Исследование фармакокинетики гадолиний содержащего хелатного препарата «Магневист» при внутриопухолевом и внутримышечном введении на мышах и крысах.

Дозиметрия Gd-НЗТ требует точного количественного определения содержания гадолиния в облучаемом объекте. Для этого нами был разработан быстрый и удобный метод радиографической визуализации содержания гадолиний содержащего препарата (магневиста). С помощью этого метода была исследована фармакокинетика магневиста после внутриопухолевой инъекции на мышах и внутримышечной инъекции в крысах. Для эксперимента использовали белых мышей с привитой опухолью саркомы C180. Штамм саркомы C180 инокулировали в бедро правой задней лапы. Для исследования фармакокинетики магневиста после внутримышечной инъекции использовались здоровые белые крысы.

Рентгеноскопию крыс и мышей проводили на рентгеновской установке «Siemens» Sirescop. Рентгенограммы мышей записывали перед инъекцией (контроль) и на 1, 2, 5 и 5 минут после инъекции и далее каждые 5 минут до 65 минут включительно. Рентгенограммы обрабатывали на программном обеспечении Image J2x2.1.4.7ud2 (Wayne Rasband, Национальный Институт Здоровья, США). Для определения фармакокинетики

магневиста были использованы рентгеноконтрастные свойства гадолиний содержащих препаратов.

На основании полученных данных была установлена зависимость уменьшения концентрации Магневиста в опухоли от введенной дозы препарата, при которой оптимальная концентрация препарата (80%) сохраняется в течение 15–25 минут в зависимости от введенной дозы. Затем Магневист достаточно быстро элиминируется из опухоли. На рентгенограммах было обнаружено, что на 25 минуте появляется затемнение почек. Это указывает на то, что значительное количество гадолиния накапливается в почках. При планировании курсов облучения необходимо учитывать начало интенсивного накопления Магневиста в почках у мышей на 25-ой минуте.

Была исследована фармакокинетика Магневиста после внутримышечной инъекции Магневиста, которая может быть использована для доставки препарата к костным опухолям. После инъекции на рентгенограмме появлялось затемнение, вызванное Магневистом. Затем наблюдалось достаточно быстро уменьшение затемнения, что указывает на активное выведение Магневиста из места инъекции. Через 40 минут затемнение Магневиста не наблюдалось. Таким образом, после внутримышечной инъекции Магневиста оптимальная концентрация препарата (до 80%) сохраняется в течение 10 мин. Полученные данные позволили сделать полуколичественную оценку количества гадолиния в местах инъекции. Значения количества гадолиния в облучаемой зоне в зависимости от времени были использованы для точного определения поглощенной дозы.

7.3 Исследование воздействия гадолиний нейтрон-захватной реакции на саркому C-180 в экспериментах *in vivo* на мышах с привитыми опухолями.

Эксперименты на мышах с привитой саркомой C-180.

Для эксперимента были использованы самцы белых мышей в возрасте 4 месяца, весом 17–25 гр. Мышам была привита саркома штамма C180 на правой задней ноге. Облучение проводили на созревших опухолях размером от 0,3х0,3 см до 2,0х1,5 см. Препарат Магневист

вводили инъекцией прямо в центр опухоли непосредственно перед облучением. Облучение проводили пучком эпитепловых нейтронов с различными поглощенными дозами — 3, 4 и 5 Гр. Процедура инъекции Магневиста и облучения не влияла на активность животных. Через сутки животные были умерщвлены и были взяты образцы тканей для дальнейшего гистологического анализа.

В целом в ложе опухоли была обнаружена лимфоидно-гистоцитарная инфильтрация. У некоторых мышей наблюдался умеренный отек мышц и фиброз (рисунок 4).

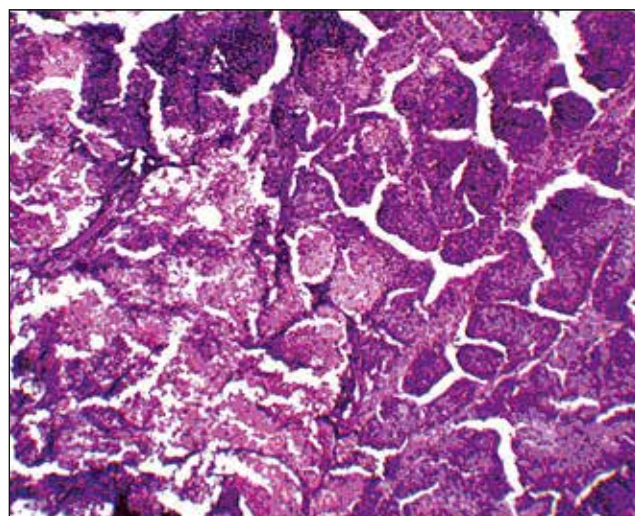
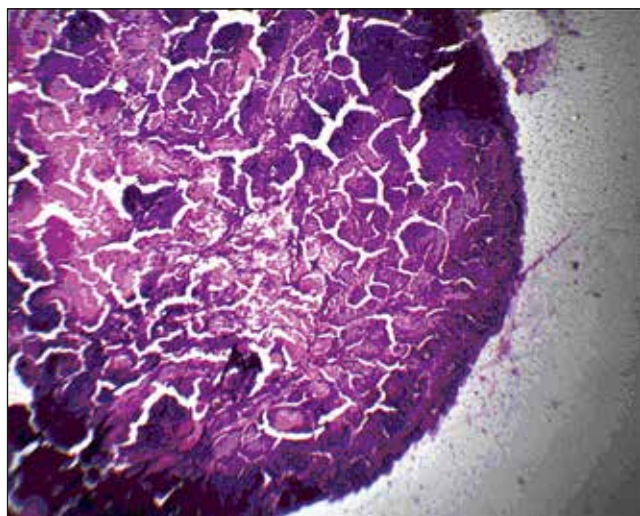
В группе мышей, получивших дозу 3 Грея, в опухолях обнаруживаются участки некроза – патоморфоз в виде островков. Вокруг опухоли встречается лимфоцитарная инфильтрация. В опухолях, которые были облучены в дозе 4 и 5 Грей, обнаруживается II, III степень патоморфоза (рисунок 4).

В настоящее время продолжают исследования на животных *in vivo* для определения оптимальных режимов облучения опухолей.

7.4 Исследование воздействия гадолиний нейтрон-захватной реакции на опухолевую ткань человека в экспериментах *in situ* с операционным материалом.

Были начаты эксперименты по облучению опухолевого материала человека, удаленного во время плановых хирургических операций. Операционный материал аденокарциномы желудка получали из РОНЦ РУз, сразу после операционного удаления ткань помещали в стерильный физиологический раствор и транспортировали в охлажденном виде в ИЯФ АН РУз. Для облучения использовали кушочки ткани объемом 1 см³. Одна часть образцов (контроль) была перенесена в свежий стерильный физиологический раствор. К другой части образцов добавляли по 1 мл Магневиста (конечная концентрация Магневиста 50%) и помещали в установку для облучения пучком эпитепловых нейтронов с поглощенной дозой 7,5 Грей. После облучения облученные и контрольные образцы фиксировали в 10% растворе формалина. Время от момента вырезания ткани во время операции и до фиксации ткани в формалине составляло примерно 4 часа. Гистологический анализ зафиксированных образцов тканей проводили в Республиканском

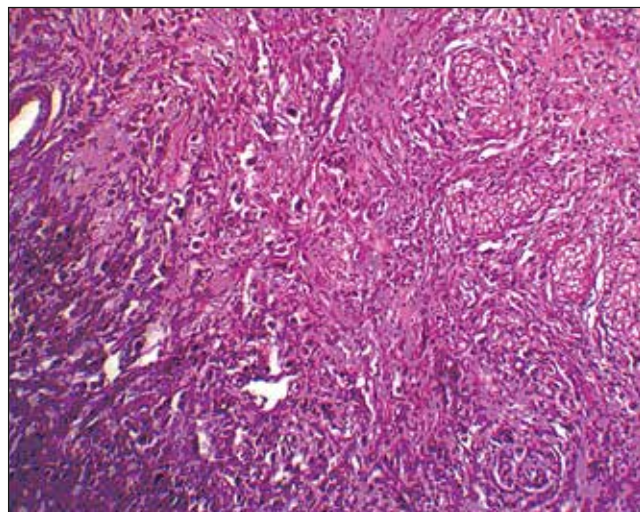
Рис. 4. Вид ложа опухоли — поперечно-полосатая мышечная ткань с умеренным межмышечным отеком, воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилин-эозином



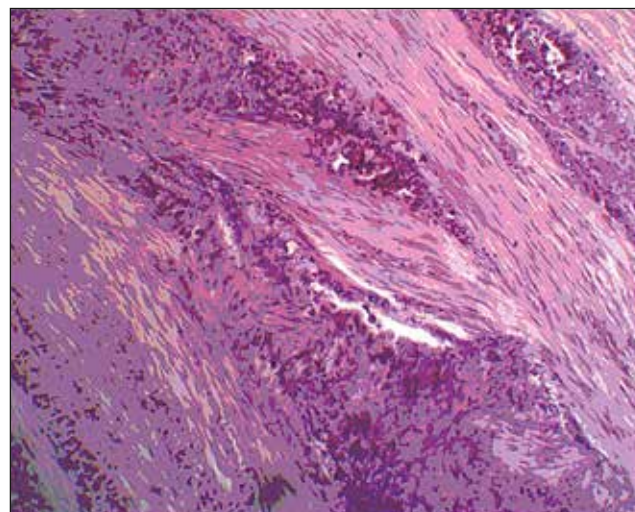
Опухоль с некрозом в центре. Опухолевые клетки образуют ячейки, нет комплексного их расположения, базальная мембрана отсутствует. Видны контуры желез (10x4). Окраска гематоксилин-эозином

Тот же препарат при большем увеличении (10x10). Окраска гематоксилин-эозином

Рис. 5. Гистологический анализ контрольных (необлученных) образцов



Разбросанные и солидные скопления атипичных клеток с гиперхромными ядрами. Очаги плоскоклеточной метаплазии. Увеличение 4x10. Окраска гематоксилин-эозином



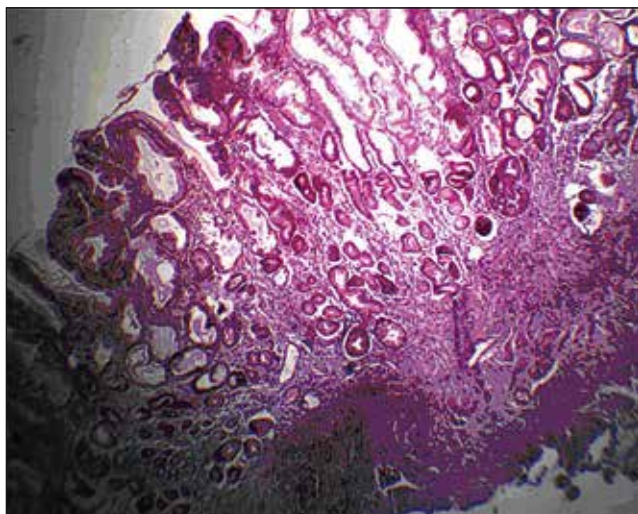
Атипичные опухолевые клетки среди фиброзной ткани. Увеличение 10x10. Окраска гематоксилин-эозином

патолого-анатомическом центре Минздрава РУз (Рис. 5).

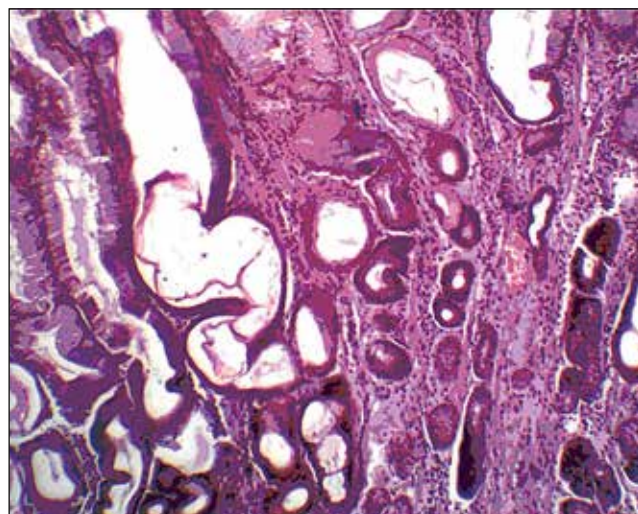
В целом при анализе не было обнаружено гистологических различий в облученных образ-

цах по сравнению с контрольными образцами. Таким образом, полученные данные показывают, что непосредственно во время облучения опухолевого материала *in situ* эпителиевыми

Рис. 6. Гистологический анализ облученных образцов



Фрагмент слизистой оболочки с нормальными железами с гиперсекрецией слизи. Эпителий их призматический со светлыми ядрами и цитоплазмой. В левом углу железы атипичные, т.е. разные по форме и величине, с гиперхромными ядрами клетки. Опухоль прорастает в подслизистый слой, где наблюдается лимфоидная инфильтрация. Увеличение 4x10. Окраска гематоксилин-эозином



Тот же препарат при большем увеличении 20x10. Окраска гематоксилин-эозином

нейтронами с поглощенной дозой 7,4 Грея не произошло видимых гистологических изменений. Для интерпретации наблюдаемого эффекта требуется дальнейшие дополнительные исследования.

В настоящее время продолжают исследования на опухолевых тканях человека *in situ* для определения оптимальных режимов облучения опухолей.

Заключение

За последние годы в Институте Ядерной Физики АН РУз был разработан и создан комплекс с пучком эпитепловых нейтронов для нейтрон-захватной терапии. Проведенные

и проводимые в настоящее время медико-биологические исследования показали соответствие характеристик пучка международным стандартам и пригодность пучка эпитепловых нейтронов для медико-биологических исследований, связанных с нейтрон-захватной терапией. Таким образом, в настоящее время Институт Ядерной Физики обладает всеми возможностями (научными и техническими) для проведения широкого спектра медико-биологических исследований по нейтрон-захватной терапии. Это в свою очередь может позволить проводить расширенные международные исследования с участием команд из разных стран для проведения доклинических исследований по НЗТ.

Литература

1. Nuclear medicine. Azu Hku Ma-Imm, 1995, Van Rijk P. P., Van Dongen A. J.
2. Цыб А. Ф., Ульяненко С. Е., Мардынский Ю. С. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2003.
3. Абдуллаева Г. А., Коблик Ю. Н., Кулабдуллаев Г. А. Использование реактора ВВР-СМ для развития метода нейтрон-захватной терапии в Узбекистане // Известия РАН, сер. Физическая, 2009, 73, № 4. 540–543.
4. Burian J., Marek M., Rataj J. et al. The BNCT facility at NRI reactor in the Czech Republic // Proceedings of 7th Int. Symp. on NCT for Cancer, Zurich, September, Elsevier Science, 1996, I, 391–394.
5. Zaitsev K. N., Portnov A. A., Mishcherina O. V. et al. Neutron capture therapy at MEPhI reactor // International Journal of Nuclear Science and Technology, 2004, 83–101.
6. Soloway A.H. et al. The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // J. Neuro-Oncology, 1997, 33, № 1–2.
7. Current Status of NCT. IAEA-TECDOC-1223, IAEA, 2001, Vienna.
8. MCNP — A General Monte Carlo NParticle Code — Version 4C.2000. Briesmeister J.F.
9. Auterinen I., Seren T. et al. Measurement of free beam neutrons spectra at eight BNCT facilities worldwide // Applied Radiation and Isotopes, Elsevier Science, 2004, № 61, 1021–1026.
10. Г. А. Абдуллаева, Ю. Н. Коблик, Г. А. Кулабдуллаев. «Дозовые характеристики пучка эпитепловых нейтронов», 8th International Conference Nuclear and Radiation Physics, September 20–23, 2011, Almaty, Kazakhstan, Reports, p. 225–228.
11. G. Gambarini, V. Colli, M. Cortesi, U. Danesi, S. Gaya, R. Rosa, G. Rosi Combined utilization of ¹⁰B and ¹⁵⁷Gd in NCT. Physical measurements. ICNCT-11, Boston, USA, 11–15 October, 2004, p 42–56
12. Г. А. Кулабдуллаев, Г. А. Абдуллаева, Ю. Н. Коблик, Ш. Н. Сайтджанов, А. А. Ким, Г. Т. Джураева. К использованию гадолиния для исследований по нейтрон-захватной терапии на реакторе ВВР-СМ, Узбекский физический журнал, 2013, V.15, № 5–6, с.292–304
13. G. L. Locher. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // American Journal of Roentgenology. — 1936, 36, pp. 1–13 R. Barth, A. Soloway, R. Brugger. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status, and future potential // Cancer Investigation. — 1996, 14 (6), pp. 534–550.
14. J. P. Pignol, P. Chauvel. Neutron capturing irradiation: principle, current results and perspectives // Bulletin du Cancer Radiotherapie. — 1995, 82, pp. 283–297.
15. A. Mill. Tumours in the neutron trap // New Scientist. — 1989, 18 Nov., pp. 56–59.
16. R. Barth, A. Soloway, R. Ferchid Bor neutron capture therapy of cancer, Science world, — 1990, 12, M: publishers “Mir”, p. 56–61.
17. L. E. Farr, W. H. Sweet, J. S. Robertson, S. G. Foster, H. B. Locksley, D. L. Sutherland, M. L. Mendelsohn, E. E. Stickey. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiform // American Journal of Rentgenology. — 1954, 71, pp. 279–293.
18. D. N. Slatkin. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors // Brain 114. — 1991, pp. 1609–1629.
19. A. H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds // Journal of Medicinal Chemistry. — 1967, 10, pp. 714–717.
20. H. Hatanaka. Boron neutron capture therapy for tumors. H. Hatanaka (ed), Boron Neutron Capture Therapy for Tumors. — Nishimura, Niigata, Japan. — 1986, pp. 1–28.
21. A. H. Soloway, R. F. Barth, R. A. Gahbauer, T. E. Blue, J. H. Goodman. The rational and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // Journal of Neuro-Oncology, 1997, 33, pp. 9–18.
22. A. H. Soloway, R. F. Barth, M. D. Carpenter. Advances in neutron capture therapy. — New York, Plenum Press. — 1993.
23. D. Gabel, R. Moss. Boron neutron capture therapy. — 1992, New York, Plenum Press.
24. Y. Mishima. Cancer neutron capture therapy. — New York, Plenum Press. — 1996.
25. R. F. Barth, A. H. Soloway, R. G. Fairchild, R. M. Brugger. Boron neutron capture therapy for cancer: Realities and prospects // Cancer. — 1992, 70, pp. 2995–3007.

26. R. V. Dorn. Boron neutron capture therapy (BNCT): A radiation oncology perspective //International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.— 1994, 28, pp. 1189–1201.
27. H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, and G. E. Wesbey. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex — A potential for NMR contrast agent //American Journal of Roentgenology.—1984,142 (3), pp. 619–624.
28. T. Matsumoto. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy //Physics in Medicine and Biology.— 1992, 37 (1), pp. 155–162.
29. J. T. Masiakowski, J. L. Horton, L. J. Peters. Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study //Medical Physics.— 1992, Sep-Oct, 19, pp. 1277–1284.
30. K.–P. Cheng, K. Unlu, A. J. Teachout, N. M. Abdurrahman, B. W. Wehring. Gadolinium neutron capture therapy dosimetry measurements. Transactions of the American Nuclear Society.— 1995, Oct-Nov, 73, pp. 30–31.
31. B. J. Allen, B.J. McGregor, R. F. Martin. Neutron capture therapy with Gadolinium-157 // Strahlentherapie und Onkologie.— 1989, February/March, Volume 165, No. 2/3, p. 156–158.
32. R. F. Martin, G. D'Cunha, M. Pardee, B.J. Allen. Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ^{157}Gd //International Journal of Radiation Biology.— 1988, Aug, Vol. 54, no. 2, pp. 205–208.
33. R. F. Martin, G. D'Cunha, M. Pardee, B. J. Allen. Induction of DNA double-strand breaks by ^{157}Gd neutron capture //Pigment Cell Research.— 1989, Jul-Aug, 2, pp. 330–332.
34. B. H. Laster, G. Shani, S. B. Kahl, L. Warkentien. The biological effects of Auger electrons compared to alpha-particles and Li ions //Acta Oncologica.— 1996, 35 (7), pp. 917–923.
35. J. Stepanek, Radiation spectrum of ^{158}Gd and radial dose distribution. In Advances in Neutron Capture Therapy 2 (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.). Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132, Elsevier, Amsterdam, 1997.
36. C. K. C Wang, M. Sutton, T. M. Evans and B. H. Laster, A microdosimetric study of ^{10}B (n, α) ^7Li and ^{157}Gd (n, γ) reactions for neutron capture therapy. In Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium (A. T. Stels, M. G. Stabin and R. B. Sparks, Eds.), pp. 336–344. Report ORISE 99–0164, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, TN, 1999.
37. Tim Goorley, Hooshang Nikjoo, Electron and Photon Spectra for Three Gadolinium-Based Cancer Therapy Approaches. Radiat. Res. 54, 556–563 (2000).
38. M. Rivard, J. Stepanek Methods to determine the fluorescence and Auger spectra due to decay of radionuclides or due to a single atomic-subshell ionization and comparisons with experiments Med. Phys. 27, 1544 (2000).
39. S. A. Klykov, S. P. Kapchigashev, V. I. Potetnya et al. Experimental determination of energy release in the neutron capture by gadolinium. Atomnaya Energiya, v.91, i.6, December 2001.
40. Абрамов А. И., Казанский Ю. А., Матусевич Е. С. Основы экспериментальных методов ядерной физики. М.: Энергоатомиздат, 1984, с. 388.
41. Shih, J.L. and Brugger, R.M., 1992. Gadolinium as a neutron capture therapy gent.. Med Phys 19, 733–44.
42. Barnhart, J.L., Kuhnert, N., Bakan, D.A. and Berk, R.N., 1987. Biodistribution of GdCl_3 and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues. Magn Reson Imaging 5, 221–31.
43. Akine, Y., Tokita, N., Tokuyue, K., Satoh, M., Fukumori, Y., Tokumitsu, H., Kanamori, R., Kobayashi, T. and Kanda, K., 1992. Neutron-capture therapy of murine ascites tumor with gadolinium-containing microcapsules. J Cancer Res Clin Oncol 119, 71–3.
44. Miyamoto, M., Hirano, K., Ichikawa, H., Fukumori, Y., Akine, Y. and Tokuyue, K., 1999. Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters. Biol Pharm Bull 22, 1331–40.
45. Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 1999. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization. Pharm Res 16, 1830–5.
46. Tokumitsu, H., Hiratsuka, J., Sakurai, Y., Kobayashi, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2000. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor. Cancer Lett 150, 177–82.
47. Watanabe, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2002. Tumor accumulation of gadolinium in

- lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer. *Eur J Pharm Biopharm* 54, 119–24.
48. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, Chemistry and Pharmacology. Buenos Aires, Argentina, 25–29 October, 2010: 319–369.
 49. Miyamoto M., Hirano K., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y., Tokuyue K. "Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters". *Biol. Pharm. Bull.* 22 (1999): 1331–40.
 50. Miyamoto M., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y., Tokuyue K. "Design and preparation of gadolinium-reservoir microcapsules for neutroncapture therapy by means of the Wurster process". *Chem. Pharm. Bull.* 45 (1997.): 2043–50.
 51. Khokhlov V. F., Yashkin P. N., Silin D. I., Lawaczek R. "Neutron capture therapy with Gd-DTPA in tumor-bearing rats". Plenum Press, New York, 1996: 865–869.
 52. Khokhlov V. F., Korotkevich A. O., Malutina T. S., et al. "Biological evaluation of boron- and gadolinium-containing agents for NCT". In Report E-94 of Eighth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer. La Jolla, California, USA, 13–18 September 1998.
 53. Защита и восстановление при лучевых повреждениях. М., «Наука», 1966.
 54. Ю. Н. Коблик, Г. А. Абдуллаева, Г. А. Кулабдуллаев, А. А. Ким, Г. Джуроева, К. А. Беласаров, Ж. Н. Каххаров, И. Р. Мавлянов «Канал эпитепловых нейтронов для медико-биологических исследований на атомном реакторе ИЯФ АН РУз». *Ж. Медицинская физика* 3, 51, 31 (2011).

References

1. Nuclear medicine. Azu Hku Ma-Imm, 1995, Van Rijk P. P., Van Dongen A. J.
2. Tsyb A.F., Ulyanenko S.E., Mardynskiy Yu.S. Neutrons in malignant tumors treatment. Obninsk, 2003.
3. Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Kulabdullaev G.A. Reactor VVR-SM using for development of neutron-capture therapy in Uzbekistan. *Izvestiya RAN [News of Russian Academy Of Sciences]*. 2009. no.4. p.540–543.
4. Burian J., Marek M., Rataj J. et al. The BNCT facility at NRI reactor in the Czech Republic // *Proceedings of 7th Int. Symp. on NCT for Cancer*, Zurich, September, Elsevier Science, 1996, I, 391–394.
5. Zaitsev K. N., Portnov A. A., Mishcherina O. V. et al. Neutron capture therapy at MPhI reactor // *International Journal of Nuclear Science and Technology*, 2004, 83–101.
6. Soloway A.H. et al. The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neuro-Oncology*, 1997, 33, № 1–2.
7. Current Status of NCT. IAEA-TECDOC-1223, IAEA, 2001, Vienna.
8. MCNP — A General Monte Carlo NParticle Code — Version 4C.2000. Briesmeister J.F.
9. Auterinen I., Seren T. et al. Measurement of free beam neutrons spectra at eight BNCT facilities worldwide // *Applied Radiation and Isotopes*, Elsevier Science, 2004, № 61, 1021–1026.
10. Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Kulabdullaev G.A. Dozing characteristics of epithermal neutron rays. 8th International Conference Nuclear and Radiation Physics, September 20–23, 2011, Almaty, Kazakhstan, Reports, p. 225–228.
11. G. Gambarini, V. Colli, M. Cortesi, U. Danesi, S. Gaya, R. Rosa, G. Rosi Combined utilization of ^{10}B and ^{157}Gd in NCT. Physical measurements. ICNCT-11, Boston, USA, 11–15 October, 2004, p 42–56
12. Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Saytzhonov Sh.N., Kim A.A., Dzhueraeva G.T. About gadolinium using for investigations of neutron-capture therapy on VVR-SM reactor. *Uzbekskiy Fizicheskiy Zhurnal [Uzbek Physical Journal]*. 2013. vol.15, no. 5–6, p.292–304.
13. G. L. Locher. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // *American Journal of Roentgenology*. — 1936, 36, pp. 1–13 R. Barth, A. Soloway, R. Brugger. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status, and future potential // *Cancer Investigation*. — 1996, 14 (6), pp. 534–550.

14. J. P. Pignol, P. Chauvel. Neutron capturing irradiation: principle, current results and perspectives //Bulletin du Cancer Radiotherapie.— 1995, 82, pp. 283–297.
15. A. Mill. Tumours in the neutron trap //New Scientist.— 1989, 18 Nov., pp. 56–59.
16. R. Barth, A. Soloway, R. Ferchid Bor neutron capture therapy of cancer, Science world,— 1990, 12, M: publishers “Mir”, p. 56–61.
17. L. E. Farr, W. H. Sweet, J. S. Robertson, S. G. Foster, H. B. Locksley, D. L. Sutherland, M. L. Mendelsohn, E. E. Stickey. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiform //American Journal of Rentgenology.— 1954, 71, pp. 279–293.
18. D. N. Slatkin. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors //Brain 114.— 1991, pp. 1609–1629.
19. A. H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds // Journal of Medicinal Chemistry.—1967, 10, pp. 714–717.
20. H. Hatanaka. Boron neutron capture therapy for tumors. H. Hatanaka (ed), Boron Neutron Capture Therapy for Tumors.—Nishimura, Niigata, Japan.— 1986, pp. 1–28.
21. A. H. Soloway, R. F. Barth, R. A. Gahbauer, T. E. Blue, J. H. Goodman. The rational and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // Journal of Neuro-Oncology, 1997,33, pp. 9–18.
22. A. H. Soloway, R. F. Barth, M. D. Carpenter. Advances in neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1993.
23. D. Gabel, R. Moss. Boron neutron capture therapy.— 1992, New York, Plenum Press.
24. Y. Mishima. Cancer neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1996.
25. R. F. Barth, A. H. Soloway, R. G. Fairchild, R. M. Brugger. Boron neutron capture therapy for cancer: Realities and prospects //Cancer.— 1992,70, pp. 2995–3007.
26. R. V. Dorn. Boron neutron capture therapy (BNCT): A radiation oncology perspective //International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.— 1994, 28, pp. 1189–1201.
27. H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, and G. E. Wesbey. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex — A potential for NMR contrast agent //American Journal of Roentgenology.—1984,142 (3), pp. 619–624.
28. T. Matsumoto. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy //Physics in Medicine and Biology.— 1992, 37 (1), pp. 155–162.
29. J. T. Masiakowski, J. L. Horton, L. J. Peters. Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study //Medical Physics.— 1992, Sep-Oct, 19, pp. 1277–1284.
30. K.–P. Cheng, K. Unlu, A. J. Teachout, N. M. Abdurrahman, B. W. Wehring. Gadolinium neutron capture therapy dosimetry measurements. Transactions of the American Nuclear Society.— 1995, Oct-Nov, 73, pp. 30–31.
31. B. J. Allen, B.J. McGregor, R. F. Martin. Neutron capture therapy with Gadolinium-157 // Strahlentherapie und Onkologie.— 1989, February/ March, Volume 165, No. 2/3, p. 156–158.
32. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B.J. Allen. Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ^{157}Gd //International Journal of Radiation Biology.— 1988, Aug, Vol. 54, no. 2, pp. 205–208.
33. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B. J. Allen. Induction of DNA double-strand breaks by ^{157}Gd neutron capture //Pigment Cell Research.— 1989, Jul-Aug, 2, pp. 330–332.
34. B. H. Laster, G. Shani, S. B. Kahl, L. Warkentien. The biological effects of Auger electrons compared to alpha-particles and Li ions //Acta Oncologica.— 1996, 35 (7), pp. 917–923.
35. J. Stepanek, Radiation spectrum of ^{158}Gd and radial dose distribution. In Advances in Neutron Capture Therapy 2 (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.). Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132, Elsevier, Amsterdam, 1997.
36. C. K. C Wang, M. Sutton, T. M. Evans and B. H. Laster, A microdosimetric study of ^{10}B (n, α) ^7Li and ^{157}Gd (n, γ) reactions for neutron capture therapy. In Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium (A. T. Stelsen, M. G. Stabin and R. B. Sparks, Eds.), pp. 336–344. Report ORISE 99–0164, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, TN, 1999.
37. Tim Goorley, Hooshang Nikjoo, Electron and Photon Spectra for Three Gadolinium-Based Cancer Therapy Approaches. Radiat. Res. 54, 556–563 (2000).
38. M. Rivard, J. Stepanek Methods to determine the fluorescence and Auger spectra due to decay of radionuclides or due to a single atomic-subshell

- ionization and comparisons with experiments *Med. Phys.* 27, 1544 (2000).
39. S. A. Klykov, S. P. Kapchigashev, V. I. Potetnya et al. Experimental determination of energy release in the neutron capture by gadolinium. *Atomnaya Energiya*, v.91, i.6, December 2001.
40. Abramov A.I., Kazanskyj Yu.A., Matusevich E.S. Basics of experimental methods of nuclear physics. Moscow. Energoatomizdat Publ. 1984, p.388.
41. Shih, J.L. and Brugger, R.M., 1992. Gadolinium as a neutron capture therapy gent.. *Med Phys* 19, 733–44.
42. Barnhart, J.L., Kuhnert, N., Bakan, D.A. and Berk, R.N., 1987. Biodistribution of GdCl₃ and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues. *Magn Reson Imaging* 5, 221–31.
43. Akine, Y., Tokita, N., Tokuyue, K., Satoh, M., Fukumori, Y., Tokumitsu, H., Kanamori, R., Kobayashi, T. and Kanda, K., 1992. Neutron-capture therapy of murine ascites tumor with gadolinium-containing microcapsules. *J Cancer Res Clin Oncol* 119, 71–3.
44. Miyamoto, M., Hirano, K., Ichikawa, H., Fukumori, Y., Akine, Y. and Tokuyue, K., 1999. Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters. *Biol Pharm Bull* 22, 1331–40.
45. Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 1999. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization. *Pharm Res* 16, 1830–5.
46. Tokumitsu, H., Hiratsuka, J., Sakurai, Y., Kobayashi, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2000. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor. *Cancer Lett* 150, 177–82.
47. Watanabe, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2002. Tumor accumulation of gadolinium in lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer. *Eur J Pharm Biopharm* 54, 119–24.
48. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, Chemistry and Pharmacology. Buenos Aires, Argentina, 25–29 October, 2010: 319–369.
49. Miyamoto M., Hirano K., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y., Tokuyue K. “Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters”. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (1999): 1331–40.
50. Miyamoto M., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y. Tokuyue K. “Design and preparation of gadolinium-reservoir microcapsules for neutroncapture therapy by means of the Wurster process”. *Chem. Pharm. Bull.* 45 (1997.): 2043–50.
51. Khokhlov V. F., Yashkin P. N., Silin D. I., Lawaczek R. “Neutron capture therapy with Gd-DTPA in tumor-bearing rats”. Plenum Press, New York, 1996: 865–869.
52. Khokhlov V. F., Korotkevich A. O., Malutina T. S., et al. “Biological evaluation of boron- and gadolinium-containing agents for NCT”. In Report E-94 of Eighth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer. La Jolla, California, USA, 13–18 September 1998.
53. Protection and recovery after radiation injury. Moscow. Nauka Publ. 1966.
54. Koblik Yu.N., Abdullaeva G.A., Kulabdullaev G.A., Kim A.A., Dzhuraeva G.T., Belasarov K.A., Kahharov Zh.N., Mavlyanov I.R. Canal of epithermal neutrons for medico-biological investigations on IYaF AN RUz reactor. *Zhurnal Meditsinskaya fizika [Journal of Medical Physics]*. 3, 51, 31. 2011.

Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа

New capabilities of regulation of antitumor immune response

Цитирование: Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Slavina E.G., Borunova A.A.
NEW REGULATION OF ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:24–30

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-24-30

КАДАГИДЗЕ З.Г., ЧЕРТКОВА А.И., ЗАБОТИНА Т.Н., КОРОТКОВА О.В., СЛАВИНА Е.Г., БОРУНОВА А.А.

Опухоль обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Популяции регуляторных клеток наряду с другими факторами обеспечивают «ускользание» опухоли от иммунологического надзора. В нашей лаборатории было проведено изучение особенностей количественных изменений некоторых субпопуляций лимфоцитов периферической крови у первично-операбельных больных раком молочной железы (РМЖ) и диссеминированной меланомой на разных этапах опухолевого роста и в процессе противоопухолевой терапии. У 94,5% больных РМЖ было обнаружено повышение по сравнению с контролем количества НКТ-клеток с фенотипом CD45+CD3+CD16+CD56+, у 78% повышение количества CD8+CD28- Т-клеток, и у 20,5% больных повышение количества регуляторных CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток. Выявлена зависимость изменений количества этих клеток от стадии заболевания: у пациенток с I и II стадиями заболевания отмечалось статистически значимое повышение процента CD8+CD28- Т-клеток и CD45+CD3+CD16+CD56+ НКТ-клеток по сравнению с донорами. В то же время у пациенток с III стадией количество клеток обеих популяций снижалось и практически не отличалось от нормы. Подобная динамика количественных изменений была характерна и для основных популяций клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета. При обследовании больных диссеминированной меланомой было обнаружено, что отсутствие повышения количества цитотоксических CD45+CD8+CD11b+ Т-клеток в процессе лечения дендритноклеточной вакциной (ДКВ), по-видимому, является показанием к прекращению вакцинотерапии, а исходно повышенное количество CD3+CD8+CD16+ НКТ-клеток может служить основанием для отказа от ДКВ. Приводится краткое описание основных ко-ингибиторных рецепторов Т-клеток и моноклональных антител, блокирующих ингибиторные молекулы на иммунокомпетентных и опухолевых клетках, с целью повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Обнадешивающие клинические результаты были получены при применении анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1 (ниволумаб) моноклональных антител.

Ключевые слова: Регуляторные Т-клетки, НКТ-клетки, меланома, рак молочной железы, ко-ингибиторные и ко-стимуляторные рецепторы Т-клеток, таргетная терапия.

KADAGIDZE Z. G., CHERTKOVA A. I., ZABOTINA T. N., KOROTKOVA O. V., SLAVINA E. G., BORUNOVA A. A.

Abstract The tumor has different mechanisms capable of destroying the immunological protection. Population of regulatory cells, along with other factors provide “escape” of the tumor from immune surveillance. In our laboratory, we studied the features of quantitative changes of some subpopulations of peripheral blood lymphocytes in primary operable breast cancer (BC) and melanoma at different stages of tumor growth and in the process of tumor therapy. In 94.5% of patients with breast cancer were found to increase compared to the control amount of NKT-cells with the phenotype CD45+CD3+ CD16+CD56+, 78% increase in number of CD8+CD28- T-cells, and 20.5% increase in the number of patients Regulatory CD4+CD25+FOXP3+ T cells. Was found to depend on changes in the number of these cells from the stage of the disease. Patients with stage I and II disease there was a statistically significant increase in the percentage of CD8+CD28- T-cells and CD45+CD3+ CD16+CD56+ NKT-cells compared to the donor. At the same time in patients with stage III the number of cells of both populations declined and did not differ from the norm. Such dynamics of quantitative changes were typical for the main populations of effector cells antitumor immunity. In the evaluation of patients with disseminated melanoma was found that no increase in the number of cytotoxic CD45+CD8+CD11b+ T cells in the treatment dendritic cell vaccine (DCV) appears to be an indication to stop vaccine therapy, initially increased amount of

Контактная информация:

Кадагидзе Заира Григорьевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», kad-zaira@yandex.ru

Черткова Антонина Ивановна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Заботина Татьяна Николаевна – НИИ клинической
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Короткова Ольга Витальевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Славина Елена Григорьевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Борунова Анна Анатольевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

CD3+CD8+CD16+. NKT-cells may serve as grounds for refusal of DCV. A brief description of the major co-receptor inhibitor of T-cells, and monoclonal antibodies that block the inhibitory molecule on immune and tumor cells in order to increase the efficiency of anti-tumor immune response. Encouraging clinical results have been obtained by using anti-CTLA-4 (ipilimumab), and anti-PD-1 (nivolumab) monoclonal antibodies.

Key words: regulatory T-cells, NKT-cells, melanoma, breast cancer, co-inhibitory and co-stimulatory receptors of T cell, targeted therapy.

Contacts: Kadagidze Zaira Grigoryevna,
e-mail: kad-zaira@yandex.ru

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей и играет значительную роль в онкогенезе, опухолевой прогрессии и ответе на противоопухолевую терапию.

Опухоль обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов и NKT-клеток, миелоидные супрессорные клетки, цитокины, такие как TGF- β и IL-10, хемокины и многие другие супрессорные факторы участвуют в подавлении противоопухолевого иммунного ответа, обеспечивая прогрессивный рост опухоли [1, 2, 9, 24, 26, 37]. В исследованиях различных авторов была обнаружена взаимосвязь между количеством иммунокомпетентных клеток определенных популяций в опухолевом узле и периферической крови и продолжительностью безрецидивного периода и общей продолжительностью жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. Определение иммунологических маркеров, коррелирующих с течением заболевания и клинической эффективностью проводимой терапии, поможет усовершенствовать методы современной противоопухолевой терапии, разработать ин-

дивидуальные подходы к лечению пациентов различными формами злокачественных новообразований и прогнозировать успех лечения [7, 8, 13, 30, 34].

В нашей лаборатории было проведено изучение особенностей количественных изменений некоторых субпопуляций лимфоцитов периферической крови у первично-операбельных больных раком молочной железы (РМЖ) и диссеминированной меланомой на разных этапах опухолевого роста и в процессе противоопухолевой терапии.

Определение процентного содержания регуляторных популяций лимфоцитов у больных РМЖ показало, что у большинства пациентов (79,5%) количество CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ или CD4⁺CD25^{high} CD127^{low/neg} регуляторных Т-клеток (T-reg) как до, так и после операции практически не отличалось от аналогичных показателей здоровых доноров на всех стадиях заболевания. Повышение количества этих клеток было отмечено лишь у 20,5% больных (рис.1). В исследованиях различных авторов было установлено, что популяция FOXP3⁺ Т-лимфоцитов является гетерогенной, и прогностическое значение изменений количества этих клеток в периферической крови зависит от нозологического варианта опухоли и может ассоциироваться как с негативным, так и, в определенных ситуациях, с положительным прогнозом заболевания [6, 43].

По данным различных авторов существенную роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа играют $CD8^+$ T- и NKT-клетки. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях была продемонстрирована супрессорная активность Т-клеток с фенотипом $CD8^+CD28^-$ [10, 11, 18, 25, 27, 34]. Эта популяция лимфоцитов включает в себя как клетки-эффекторы, так и клетки-супрессоры. По данным Filasi и соавт. [10] $CD8^+CD28^-$ Т-клетки периферической крови проявляли супрессорную активность только у онкологических больных, но не у здоровых доноров. Уникальную роль в регуляции иммунного ответа при различных патологических состояниях играют также NKT-клетки, которые могут как стимулировать, так и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [3, 4, 17, 32]. Проведенное в наших исследованиях определение процентного содержания $CD8^+CD28^-$ Т-клеток и $CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клеток у пациенток с РМЖ до и после операции, а также у больных на разных стадиях заболевания продемонстрировало, что оперативное вмешательство не влияло на количество обеих популяций. В то же время была обнаружена зависимость количества этих клеток от стадии заболевания. Как до, так и после оперативного вмешательства у пациенток с I и II стадиями заболевания отмечалось статистически значимое повышение процента $CD8^+CD28^-$ Т-клеток и $CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клеток в составе $CD45^+CD8^+$ лимфоцитов по сравнению с донорами. Так до операции количество $CD8^+CD28^-$ Т-клеток составило $83,2 \pm 1,3\%$ при I и $75,3 \pm 1,7\%$ при II стадии (норма $56,4 \pm 2,3\%$). Количество $CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клеток на ранних стадиях составило $17,7 \pm 1,3\%$ и $14,5 \pm 1,2\%$, соответственно (норма $8,7 \pm 0,8\%$). В то же время у пациенток с III стадией количество клеток обеих популяций снижалось и практически не отличалось от нормы.

У обследованных нами пациенток процентное содержание NKT-клеток с фенотипом $CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ исходно было повышено у 94,5% больных первично операбельным РМЖ, количество $CD8^+CD28^-$ Т-клеток было выше нормы у 78% пациенток, а регуляторных $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ лишь у 20,5% больных (рис.1).

Следует отметить, что соотношение этих регуляторных популяций лимфоцитов, их функциональная значимость могут быть

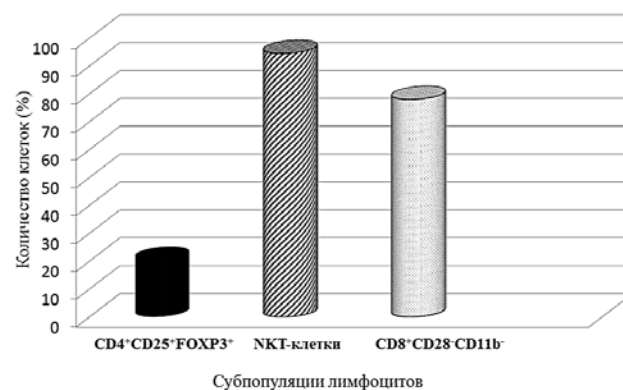


Рис. 1. % больных первично-операбельным раком молочной железы, имеющих повышенное количество регуляторных популяций лимфоцитов в периферической крови

иными при других нозологических формах рака. В частности, это касается регуляторных $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Т-клеток, увеличение количества которых является неблагоприятным фактором при многих вариантах опухолей [2].

Подобная динамика количественных изменений была характерна и для основных популяций клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета: повышенное по сравнению с контролем количество NK-клеток и $CD8^+$ цитотоксических (ЦТ) Т-клеток отмечалось у больных только на ранних стадиях заболевания, а у пациенток с III стадией было в пределах нормы. У больных I и II стадией цитотоксический потенциал (определявшийся как процент Perforin⁺ клеток в составе соответствующей популяции лимфоцитов) как $CD45^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, так и $CD45^+CD16^+$ NK-клеток значительно превышал норму, но у пациенток с III стадией РМЖ различие с показателями здоровых доноров исчезало. Можно предположить наличие прямой зависимости между количественными изменениями супрессорных и эффекторных популяций клеток у больных первично-операбельным РМЖ. Параллельное уменьшение количества регуляторных и эффекторных популяций может скорее указывать на снижение иммунного ответа на поздних стадиях заболевания под влиянием супрессорных факторов, а не на его нормализацию.

В проведенном в нашей лаборатории исследовании, была обнаружена прогностическая значимость двух субпопуляций лимфоцитов периферической крови: $CD45^+CD8^+CD11b^+$ цито-

токсических (ЦТ) Т-лимфоцитов и NKT-клеток с фенотипом $CD3^+CD8^+CD16^+$. Была обнаружена связь между изменениями процентного содержания $CD45^+CD8^+CD11b^+$ цитотоксических (ЦТ) Т-лимфоцитов и эффективностью проводимого лечения у больных диссеминированной меланомой, получавших дендритноклеточную вакцину (ДКВ) в терапевтическом и профилактическом режиме. Количество этих клеток постоянно возрастало в процессе лечения только у больных со стабилизацией процесса (к концу наблюдения оно увеличилось более чем в 3 раза) и у больных с ремиссией, получавших ДКВ в профилактическом режиме. У пациентов с прогрессированием заболевания количество этих лимфоцитов было снижено в течение всего периода наблюдения. Таким образом, отсутствие повышения количества цитотоксических $CD45^+CD8^+CD11b^+$ Т-клеток у больных диссеминированной меланомой в процессе лечения ДКВ, по-видимому, является показанием к прекращению вакцинотерапии. У больных диссеминированной меланомой было обнаружено также неблагоприятное прогностическое значение повышения в периферической крови, в процессе лечения ДКВ, количества NKT-клеток с фенотипом $CD3^+CD8^+CD16^+$: оно наблюдалось только в случае рецидива заболевания. Было установлено также, что вакцинотерапия у пациентов, имевших повышенное количество этих клеток уже до лечения, не имела терапевтического эффекта, в отличие от больных с исходно низким показателем. По-видимому, исходно повышенное количество этих клеток является неблагоприятным прогностическим фактором у данной группы больных и может служить основанием для отказа от дендритноклеточной вакцинотерапии.

Различные иммуносупрессивные факторы могут являться не только факторами прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии, но и служить мишенями для целенаправленного терапевтического воздействия. Среди механизмов «ускользания» опухоли от иммунологического надзора важное место занимает нарушение регуляции взаимодействия активационных и ингибиторных сигналов, модулирующих процесс Т-клеточной активации [20, 42]. Хорошо известно, что основную роль в ответе на опухоль играют Т-клетки. Для их стимуляции необходимо взаимодействие Т-клеточного рецептора с опухолевым антигеном, презентированным в ком-

плексе с молекулами МНС-I или МНС-II. Однако для оптимальной активации Т-клеток требуется сбалансированное взаимодействие сигналов с соответствующих ко-стимуляторных ($CD28$) и ко-ингибиторных ($CTLA-4$, $PD-1$) рецепторов, что обеспечивает как генерацию эффективного иммунного ответа, так и сдерживание активированных иммунных клеток после удаления антигена [35, 38, 39]. Хроническая антигенная стимуляция, часто наблюдающаяся при раке, приводит к устойчивой экспрессии ко-ингибиторных рецепторов, таких как $CTLA-4$ и $PD-1$, на антиген-специфических лимфоцитах [20, 42].

В настоящее время получен ряд моноклональных антител (мАт), воздействующих на молекулы, регулирующие иммунный ответ, — так называемые «контрольные точки иммунитета» (immune checkpoints), что приводит к эффективному противоопухолевому иммунному ответу [21]. Например, мАт Ипилимумаб и Трелимуумаб направлены против молекулы $CTLA-4$ (экспрессируется на активированных и регуляторных Т-клетках), взаимодействие которой с соответствующими лигандами ($CD80/CD86$) на антигенпрезентирующих клетках подавляет активацию Т-клеток. Блокируя сигнал с $CTLA-4$, эти мАт продлевают активацию Т-клеток и восстанавливают их пролиферацию, что повышает Т-клеточный иммунитет и способность пациента к эффективному противоопухолевому иммунному ответу [16, 28]. Bulliard и соавт. [5] и Simpson и соавт. [31] в экспериментальных исследованиях продемонстрировали, что противоопухолевая активность анти- $CTLA-4$ антител может зависеть от их воздействия не только на эффекторные, но и на регуляторные Т-лимфоциты. Более высокая, по сравнению с клетками-эффекторами, экспрессия $CTLA-4$ на Трег вызывает избирательное истощение регуляторных Т-клеток в опухолевом микроокружении. В экспериментальных и клинических исследованиях было обнаружено уменьшение количества Трег и повышение соотношения Т-эффектор/Трег в опухолевом узле в процессе терапии анти- $CTLA-4$ антителами [15, 23, 29, 33].

Рецептор $PD-1$ ($B7-H1$, $CD274$) экспрессируется на активированных Т- и В-клетках, моноцитах и регуляторных Т-клетках. Взаимодействие $PD-1$ с лигандом $PD-L1$ играет центральную роль в модуляции активности Т-клеток на периферии и в ускользании опу-

Таблица 1. Примеры использования моноклональных антител, направленных против ингибиторных молекул в клинических исследованиях (C.U. Blank. Current Opinion in Oncology, 2014, 26 (2).204

Мишень	Биологическая функция	Антитела или гибридные белки
CTLA-4	ингибиторный рецептор	Ипилимумаб, полностью человеческий IgG4
PD-1	ингибиторный рецептор	Ниволумаб, полностью человеческий IgG4
		Ламбролизумаб (МК-3475), гуманизированный IgG4
		СТ-011, гуманизированный IgG
PD-L1	ингибиторный лиганд	BMS-936559 (MDX-1105), человеческий IgG4
LAG3	ингибиторный рецептор	IMP321, рекомбинантный растворимый гибридный белок LAG-3lg
B7-H3	ингибиторный лиганд	MGA271 гуманизированный IgG1

Таблица 2. Примеры использования моноклональных антител, направленных против стимуляторных молекул, в клинических исследованиях. C. U. Blank. Current Opinion in Oncology, 2014, 26 (2).204

Мишень	Биологическая функция	Антитела или гибридные белки
ICOS	Ко-стимуляторный рецептор	MEDI570, полностью человеческий IgG1
CD40	Ко-стимуляторный рецептор	CP-870,893, полностью человеческий IgG2
		Лукатумумаб, полностью человеческий IgG1
CD137	Ко-стимуляторный рецептор	Урелумаб (BMS-663513), полностью человеческий IgG4
		PF-05082566, полностью человеческий IgG2
CD27	Ко-стимуляторный рецептор	CDX-1127, полностью человеческий IgG1
OX40	Ко-стимуляторный рецептор	анти-CD40 мышиный IgG
GITR	Ко-стимуляция	TRX518, генно-инженерный человеческий IgG1

холи от иммунологического надзора [19]. Анти-PD-1 мАт BMS-936558 (Ниволумаб), СТ-011 и МК-3475 (Ламбролизумаб), блокируя это взаимодействие, восстанавливают количество и функцию опухолеспецифических CD8⁺-Т-клеток-эффекторов и отменяют супрессорную функцию регуляторных Т-клеток [28]. Высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках коррелирует с плохим прогнозом заболевания у больных различными формами рака [14].

CD40 — костимуляторная молекула, которая экспрессируется на иммунных клетках и клетках различных опухолей. Противоопухолевый эффект анти-CD40 мАт (CP-870, 893; Dacetuzumab — SGN-40) может зависеть как от активации иммунных клеток, так и от прямого воздействия на опухолевые клетки путем индукции апоптоза [36].

OX40 — костимуляторная молекула, которая кратковременно экспрессируется CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками после активации, а также регуляторными CD4⁺CD25⁺ Т-клетками. Агони-

стические мАт против OX40 повышают противоопухолевый иммунный ответ [40]. В настоящее время разрабатываются и другие таргетные препараты на основе моноклональных антител, направленных против маркеров иммунокомпетентных или опухолевых клеток, играющих решающую роль во взаимодействии организма и опухоли (табл. 1 и 2) [22, 28]. Проводятся экспериментальные и клинические исследования эффективности совместного применения различных мАт, а также их сочетания с химио-, цитокино- и вакцинотерапией [41, 44].

Таким образом, одним из основных механизмов, которые использует опухоль для поддержания своего роста, является разрушение иммунологической защиты и «ускользание» от иммунологического надзора [12]. В связи с этим разработка иммунотерапевтических методов, направленных на активацию эффекторных противоопухолевых механизмов и подавление иммуносупрессивных механизмов, является важнейшей задачей современной онкоиммунологии.

Литература

- Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Славина Е. Г. NKT клетки и противоопухолевый иммунитет. // РБЖ — 2011. — Том. 10, № 3 — Стр. 9.—15.
- Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Славина Е. Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе // Вопр. Онкол. — 2009. — Т. 55 — С. 269–277.
- Berzofsky J. A., Terabe M. NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis. // J. Immunol. — 2008. — Vol. 180. — P. 3627–3635.
- Berzofsky J. A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity // Curr. Mol. Med. — 2009. — Vol. 9. — P. 667–672.
- Bulliard Y., Jolicoeur R., Windman M. et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies // J. Exp. Med. — 2013. — Vol. 210. — P. 1685–1693.
- deLeeuw R. J., Kost S. E., Kakal J. A. et al. The prognostic value of FoxP3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. // Clin. Cancer Res. — 2012. — Vol. 18. — P. 3022–3029.
- Dieu-Nosjean M.-C., Antoine M., Danel C. Et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4410–4417.
- Eiro N., Pidal I., Fernandez-Garcia B. et al. Impact of CD68/ (CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer // PLOS one. — 2012. — Vol. 7. — Issue 12 — P. e52796. pone 0052796.
- Facciabene A., Motz G. T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis // Cancer Res. — 2012 Vol. — 72. — P. 2162–2171.
- Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. CD8+CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // J. Immunol. — 2007. — Vol. 179. — P. 4323–4334.
- Filaci G., Rizzi M., Setti M. et al. Non-antigen-specific CD8⁺ T suppressor lymphocytes in diseases characterized by chronic immune responses and inflammation // Ann. NY Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1050. P. 115–123.
- Finn O. J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer // Ann Oncol. — 2012. — Suppl. 8viii 6–9.
- Hald S. M., Bremnes R. M., Al-Shibli K. et al. CD4/CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy // Lung Cancer. — 2013. — Vol. 80. — P. 209–215.
- Hino R, Kabashima K., Kato Y. et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma // Cancer. — 2010. — Vol. 116 — P. 1757–1766.
- Hodi F. S., Butler M., Oble D. A. et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2008. — Vol. 105. — P. 3005–3010.
- Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363 — P. 711–723.
- Izhak L., Ambrosino E., Kato S. et al. Delicate balance among three types of T cells in concurrent regulation of tumor immunity // Cancer Res. — 2013. — Vol. 73. P. 1514–1523.
- Karagöz B., Bilgi O., Gümüş M. et al. CD8⁺CD28⁻ cells and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // Med. Oncol. — 2010. — Vol. 27. — P. 29–33.
- Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J., Sharpe A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // Annu. Rev. Immunol. — 2008. — Vol. 26. — P. 677–704.
- Kim P. S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection // Curr. Opin. Immunol. — 2010. — Vol. 22 — P. 223–230.
- Kyi C., Postow M. A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy // FEBS Lett. — 2014. — Vol. 588. — P. 368–376.
- Li S.-Y., Liu Y. Immunotherapy of melanoma with the immune costimulatory monoclonal antibodies targeting CD137 // Clinical Pharmacol. Adv. Appl. — 2013. — Vol. 5 (Suppl 1) — P. 47–53.
- Liakou C. I., Kamat A., Tang D. N. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4⁺ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // Proc.

- Natl. Acad. Sci. U S A. — 2008. — Vol. 105. — P. 14987–14992.
24. Lippitz B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 14. — P. e218–e228.
25. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // *Hum Immunol.* — 2006. — Vol. 67. — P. 1–12.
26. Monu N. R., Frey A. B. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship // *Immunol. Invest.* — 2012. — Vol. 41. — P. 595–613.
27. Najafian N., Chitnis T., Salama A. D., et al. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // *J Clin Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1037–1048.
28. Postow M. A., Harding J., Wolchok J. D. Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.* — 2012. — Vol. 18. — P. 153–159.
29. Quezada S. A., Peggs K. S., Curran M. A., Allison J. P. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1935–1945.
30. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer // *Oncol Immunol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 1323–1343.
31. Simpson T. R., Li F., Montalvo-Ortiz W. et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma // *J. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 210. — P. 1695–1710.
32. Subleski J. J., Jiang Q., Weiss J. M., Wiltout R. H. The split personality of NKT cells in malignancy, autoimmune and allergic disorders // *Immunotherapy.* — 2011. — Vol. 10. — P. 1167–1184.
33. Tarhini A. A., Edington H., Butterfield L. H. et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. e87705.
34. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowicz D. et al. Increased percentage of CD8+CD28-suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2009. — Vol. 63. — P. 355–359.
35. Viganó S., Perreau M., Pantaleo G., Harari A. Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 485781.
36. Vonderheide R. H., Flaherty K. T., Khalil M. et al. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody // *J Clin Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 876–883.
37. Voron T., Marcheteau E., Pernot S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors // *Front. Oncol.* — 2014. — Vol. 4. — Article. 70.
38. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family // *Cell Mol. Immunol.* — 2004. — Vol. N 1. — P. 37–42.
39. Watanabe N., Nakajima H. Coinhibitory molecules in autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 269756.
40. Weinberg A. D., Morris N. P., Kovacsics-Bankowski M. et al. Science gone translational: the OX40 agonist story // *Immunol Rev.* — 2011. — Vol. 244. — P. 218–231.
41. West E. E., Jin H.-T., Rasheed A.-U. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — P. 2604–2615.
42. Wherry E. J., Ha S. J., Kaech S. M. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity.* — 2007. — Vol. 27. — P. 670–684.
43. Whiteside T. L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? // *Semin. Cancer Biol.* — 2012. — Vol. 22. — P. 327–334.
44. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 122–133.

References

- Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. NKT-cells and antitumor immunity. *RBZh*. 2011. vol.11, no.3, p.9–15.
- Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. Regulatory T-cells and its role in antitumor immune response. *Voprosy Onkologii [Questions in Oncology]*. 2009. vol.55, p.269–277.
- Berzofsky J. A., Terabe M. NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis. // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 180.— P. 3627–3635.
- Berzofsky J. A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity // *Curr. Mol. Med.*— 2009.— Vol. 9.— P. 667–672.
- Bulliard Y., Jolicoeur R., Windman M. et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies // *J. Exp. Med.*— 2013.— Vol.210.— P.1685–1693.
- deLeeuw R.J., Kost S.E, Kakal J. A. et al. The prognostic value of FoxP3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. // *Clin. Cancer Res.*— 2012.— Vol. 18.— P. 3022–3029.
- Dieu-Nosjean M-C., Antoine M., Danel C. Et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 4410–4417. 4410–4417.
- Eiro'N., Pidal I., Fernandez-Garcia B. et al. Impact of CD68/ (CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer // *PLOS one.*— 2012.— Vol.7.— Issue 12 — P. e52796. pone 0052796.
- Facciabene A., Motz G. T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis // *Cancer Res.*— 2012 Vol.— 72.— P. 2162–2171.
- Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. CD8+CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // *J. Immunol.*— 2007.— Vol. 179.— P. 4323–4334.
- Filaci G., Rizzi M., Setti M. et al. Non-antigen-specific CD8⁺ T suppressor lymphocytes in diseases characterized by chronic immune responses and inflammation // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2005.— Vol. 1050. P. 115–123.
- Finn O. J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer // *Ann Oncol.*— 2012.— Suppl. 8viii 6–9.
- Hald S. M., Bremnes R. M., Al-Shibli K. et al. CD4/ CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy // *Lung Cancer.*— 2013.— Vol. 80.— P. 209–215. 209–215.
- Hino R, Kabashima K., Kato Y. et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma // *Cancer.*— 2010.— Vol. 116 — P. 1757–1766.
- Hodi F. S., Butler M., Oble D. A. et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2008.— Vol.105.— P.3005–3010.
- Hodi F. S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363 — P.711–723.
- Izhak L., Ambrosino E., Kato S. et al. Delicate balance among three types of T cells in concurrent regulation of tumor immunity // *Cancer Res.*— 2013.— Vol. 73. P. 1514–1523.
- Karagöz B., Bilgi O., Gümüş M. et al. CD8⁺CD28⁻ cells and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // *Med. Oncol.*— 2010.— Vol. 27.— P. 29–33.
- Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J., Sharpe A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu. Rev. Immunol.*— 2008.— Vol. 26.— P.677–704.
- Kim P. S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection // *Curr. Opin. Immunol.*— 2010.— Vol. 22 — P. 223–230.
- Kyi C., Postow M. A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy // *FEBS Lett.*— 2014.— Vol. 588.— P. 368–376.
- Li S-Y., Liu Y. Immunotherapy of melanoma with the immune costimulatory monoclonal antibodies targeting CD137 // *Clinical Pharmacol. Adv. Appl.*— 2013.— Vol.5 (Suppl 1) — P. 47–53.
- Liakou C. I., Kamat A., Tang D. N. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4⁺ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2008.— Vol.105.— P.14987–14992.

24. Lippitz B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // *Lancet Oncol.*— 2013.— Vol.14.— P. e218-e228.
25. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // *Hum Immunol.*— 2006.— Vol. 67.— P. 1–12.
26. Monu N. R., Frey A. B. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship // *Immunol. Invest.*— 2012.— Vol. 41.— P. 595–613.
27. Najafian N., Chitnis T., Salama A.D, et al. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // *J Clin Invest.*— 2003.— Vol. 112.— P.1037–1048.
28. Postow M. A., Harding J., Wolchok J. D. Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.*— 2012.— Vol. 18— P. 153–159.
29. Quezada S. A., Peggs K. S., Curran M. A., Allison J. P. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol.116.— P.1935–1945.
30. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer // *Oncolimmunol.*— 2012.— Vol. 1 — P.1323–1343.
31. Simpson T. R., Li F., Montalvo-Ortiz W. et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma // *J. Exp. Med.*— 2013.— Vol. 210.— P. 1695–1710.
32. Subleski J. J., Jiang Q., Weiss J. M., Wiltout R. H. The split personality of NKT cells in malignancy, autoimmune and allergic disorders // *Immunotherapy.*— 2011.— Vol. 10.— P. 1167–1184.
33. Tarhini A. A., Edington H., Butterfield L. H. et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 9.— P. e87705.
34. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowicz D. et al. Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // *Postepy Hig Med Dosw.*— 2009.— Vol. 63.— P. 355–359.
35. Viganó S., Perreau M., Pantaleo G., Harari A. Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases // *Clin. Dev. Immunol.*— 2012.— Vol. 2012—485781.
36. Vonderheide R. H., Flaherty K. T., Khalil M. et al. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody // *J Clin Oncol.*— 2007.— Vol. 25— P. 876–883.
37. Voron T., Marcheteau E., Pernot S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors // *Front. Oncol.*— 2014.— Vol. 4— Article.70.
38. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family // *Cell Mol. Immunol.*— 2004.— Vol. N 1.— P. 37–42.
39. Watanabe N., Nakajima H. Coinhibitory molecules in autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.*— 2012.— Vol. 2012—269756.
40. Weinberg A. D., Morris N. P., Kovacsovics-Bankowski M. et al. Science gone translational: the OX40 agonist story// *Immunol Rev.*— 2011.— Vol. 244— P. 218–231.
41. West E. E., Jin H-T., Rasheed A-U. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells // *J. Clin. Invest.*— 2013.— Vol. 123— P. 2604–2615.
42. Wherry E. J., Ha S. J., Kaech S. M. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity.*— 2007.— Vol. 27 — P. 670–684.
43. Whiteside T. L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? // *Semin. Cancer Biol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 327–334.
44. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— Vol.369.— P.122–133

Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение

Heterogeneity of stage I breast cancer: biological and prognostic value

Цитирование: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., G.A. Frank I.V., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. STAGE I BREAST CANCER HETEROGENEITY: BIOLOGICAL AND PREDICTIVE VALUE. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:31-40

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40

КОЛЯДИНА И.В., ПОДДУБНАЯ И.В., ФРАНК Г.А., КОМОВ Д.В., КАРСЕЛАДЗЕ А.И., ЕРМИЛОВА В.Д., ВИШНЕВСКАЯ Я.В.

Введение программ ранней диагностики РМЖ в мире привело не только к увеличению доли неинвазивных карцином и рака молочной железы I стадии, но и к перераспределению биологических подтипов опухолей в популяции скринируемых женщин. В нашей стране доля рака молочной железы I стадии составляет всего 21,4%; биологическое и прогностическое значение размера опухоли (T1a, T1b и T1c) является неизученным. Мы проанализировали клинические и морфологические характеристики, а также прогностическое значение размера опухоли (T1a-b-c) для риска развития рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования у 1341 больной раком молочной железы I стадии. Нами выявлено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) в структуре РМЖ I стадии в течение последних 25 лет: доля микрокарцином T1aN0M0 увеличилась с 0,3% до 4,3%; доля опухолей T1bN0M0 – с 8,7 до 22,1%, что говорит об улучшении ранней диагностики заболевания. Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах размером T1a (≤ 5 мм) и более агрессивном – при опухолях размером T1b (6–10 мм) и T1c (11–20 мм). Только опухоли размером T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминального А подтипа РМЖ), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и лучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой частотой протокового рака с люминальным В и тройным негативным иммунофенотипом рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Биология «малых» опухолей должна учитываться при выборе наиболее оптимального адъювантного лечебного алгоритма при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы I стадии, размер опухоли T1a-b-c, биологические подтипы рака молочной железы, скрининговые и «интервальные» раки

KOLYADINA I.V., PODDUBNAYA I.V., G.A. FRANK I.V., KOMOV D.V., KARSELADZE A.I., ERMILOVA V.D., VISHNEVSKAYA Y.V.

The introduction of breast cancer screening programs worldwide led not only to the increase of non-invasive carcinoma and stage I breast cancer percentage but also to the redistribution of biological tumor subtypes in female population screened. The proportion of stage I breast cancer is only 21,4% in our country; biological and predictive value of tumor size (T1a, T1b and T1c) is still undefined. We analyzed clinical and morphological characteristics as well as tumor size prognostic value (T1a-c) for the recurrence and death from progression risk determination in 1341 breast cancer patients with stage I tumors. We revealed progressive increase of “small” tumors proportion (T1a and T1b) in stage I breast cancer population within the last 25 years. The percentage of microinvasive carcinomas raised from 0,3% to 4,3% while T1bN0M0 proportion increased from 8,7% to 22,1%; this is the evidence of early breast cancer diagnostics improvement.

Stage I breast cancer is the heterogeneous group of tumors with favorable prognosis in case of T1a (≤ 5 mm) and more aggressive behavior in T1b (6–10 mm) and T1c (11–20 mm). Only T1a tumors have favorable biological profile (huge proportion of luminal A subtype) which reflects upon the long-term treatment results (minimum recurrences and cancer deaths, improved

Контактная информация:

Ирина Владимировна Колядина — к.м.н., ассистент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Ирина Владимировна Поддубная — член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

Георгий Авраамович Франк — профессор, д.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва

Дмитрий Владимирович Комов — профессор, зав. отделением хирургической диагностики опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Аполлон Иродионович Карселадзе — профессор, д.м.н., зав. отделением патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Валерия Дмитриевна Ермилова — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Яна Владимировна Вишневская — к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

overall survival). Biological behavior of T1b and T1c tumors is more aggressive with high rates of ductal carcinoma, luminal B and triple negative subtypes which significantly worsen the prognosis. The biology of “small” tumors should be considered when choosing the optimal adjuvant treatment algorithm for breast cancer patients.

Key words: stage I breast cancer, T1a-b-c tumor size, biological subtypes of breast cancer, screening and “interval” carcinomas

Contacts: Kolyadina I.V. (1,2), Poddubnaya I.V. (1,2), G.A. Frank I.V. (1), Komov D.V. (2), Karseladze A.I. (2), Ermilova V.D. (2), Vishnevskaya Y.V. (2)

1. Oncology Chair of Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

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

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная женская онкопатология во всем мире; по данным GLOBOCAN 2012 в структуре мировой заболеваемости РМЖ лидирует (25,2% от всех злокачественных опухолей) и стабильно занимает первое место в структуре мировой смертности у женщин (14,7% смертей от злокачественных опухолей) [1]. Показатели заболеваемости РМЖ в мире в течение последних 30 лет увеличились, что связано с абсолютным и относительным ростом заболеваемости. Абсолютный рост обусловлен различными социально-экономическими причинами и представляет собой истинное увеличение числа вновь выявленных случаев РМЖ; относительный рост заболевания связан с улучшением ранней (скрининговой) диагностики патологии [1–3].

Согласно данным официальной статистики в 2013 г. на территории России более полумиллиона (562053) женщин состояло на учете у онколога с диагнозом РМЖ; ежегодно в нашей стране диагностируется не менее 50.000 новых случаев заболевания. Смертность от РМЖ в России в течение долгого

времени была на стабильно высоком уровне (17,2 на 100.000 женского населения); однако в последние два года впервые отмечено некоторое снижение показателей смертности (до 15,9 на 100.000 населения). Эти позитивные результаты, безусловно, являются следствием улучшения ранней диагностики заболевания и активного использования адъювантного лекарственного лечения (химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии). Несмотря на эти обнадеживающие данные, 5-летний период наблюдения переживают всего 59% российских больных (для сравнения, в США 5-летний период наблюдения переживают 89%, а в Европе 85% больных РМЖ) [1–3].

Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили идентифицировать несколько молекулярно-генетических подтипов РМЖ, отличающихся особенностями течения и прогноза; однако, выполнение анализа генной экспрессии не всегда возможно в рутинной клинической практике [4–6]. В 2009 г. была предложена упрощенная суррогатная модель молекулярно-генетической классификации

РМЖ, основанная на показателях экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и уровня пролиферативной активности Ki67. Согласно международным и отечественным рекомендациям в настоящее время выделено 5 биологических подтипов РМЖ: люминальный А (высокодифференцированные раки ER+PR+HER2-Ki67<20%), люминальный В HER2-негативный (низкодифференцированные раки ER+PR±HER2-Ki67>20%), люминальный В HER2-позитивный (ER+PR±HER2+Ki67любой), тройной негативный рак (ER-PR-HER2-Ki67любой), не люминальный HER2-позитивный (ER-PR-HER2+Ki67любой). [7–9]. Используемая классификация биологических подтипов опухоли неслучайна; в многочисленных исследованиях показано различное прогностическое и предсказывающее значение иммуногистохимических характеристик опухоли при РМЖ. Наиболее благоприятным является люминальный А подтип РМЖ. Опухоли данного подтипа чаще всего диагностируются в пожилом возрасте, обладают медленным ростом, низким риском развития рецидивов и смерти от прогрессирования [10–12]. В крупном американском исследовании Parise С. А. и соавт. проанализированы данные Калифорнийского Национального Канцеррегистра с включением более 61.000 женщин первичным инвазивным РМЖ. Было показано, что 5-летняя выживаемость при люминальных HER2-негативных подтипах опухолей составляет 96%, а у больных с HER2-позитивным или тройным негативным подтипом — всего 76%. Причем, люминальный А подтип чаще отмечен у белокожих женщин в постменопаузе при I–II стадии заболевания [13]. Люминальный В подтип РМЖ отличается более агрессивным течением ввиду высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, более низкой экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухоли и наличием экспрессии HER2 (при HER2+ подтипе). Эти характеристики обуславливают более высокий метастатический потенциал опухоли и менее благоприятный, по сравнению с люминальным А подтипом, прогноз болезни [14–16]. Так, в исследовании: Najafi В и соавт. показано, что у пациенток с РМЖ I–II стадии медиана прогрессирования при люминальном В подтипе существенно короче, чем при люминальном А (48,3 мес против 55,4 мес,

$p<0,05$) [17]. Тройной негативный подтип рака характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в опухоли; это гетерогенная группа, включающая как неблагоприятный базальноподобный РМЖ, так и редкие благоприятные варианты опухолей (медулярный, слизистый, аденокистозный и др.), также не экспрессирующие ER, PR и HER2 [18–20]. Базальноподобный рак характеризуется более молодым возрастом манифестации заболевания, высокой степенью злокачественности опухоли, высоким индексом пролиферации и ассоциацией с семейным и BRCA-мутированным РМЖ. Такие неблагоприятные характеристики данного подтипа приводят к существенному увеличению риска рецидива в первые 3 года и риска смерти от прогрессирования в первые 5 лет после лечения первичной опухоли [21–23]. HER2-позитивные раки встречаются в 10–30% случаев, характеризуются молодым возрастом манифестации заболевания, высокой агрессией и быстрой диссеминацией опухолевого процесса [24–25]. До введения в рутинную практику моноклонального антитела Трастузумаба (Герцептина) прогноз больных с данным подтипом опухоли был неблагоприятным, показатели выживаемости были низки, отмечался высокий риск прогрессирования и смерти. Введение в адъювантные режимы трастузумаба (с 2006г) позволило снизить риск прогрессирования до 50% и риск смерти до 30% при раннем раке молочной железы [26–29].

Активное внедрение маммографического скрининга в ряде стран мира привело не только к увеличению доли ранних стадий (неинвазивного рака и РМЖ I стадии), но и к перераспределению биологических подтипов карцином в популяции скринируемых женщин. Анализ результатов скрининга показал существенное увеличение доли люминального А подтипа РМЖ [30–34]. Так, в крупном исследовании García Fernández А и соавт. проанализированы биологические подтипы опухолей, выявленных во время скрининговых программ или вне таковых [32]. Более 49.000 женщин, включенных в исследование, прошли маммографический скрининг с 2002 по 2012гг. с раундами в два года; около 40.000 женщин в скрининговых программах не участвовали. При сравнении характеристик опухолей, выявленных при скри-

нинге и на стадии клинической манифестации, была отмечена существенная разница: доля люминального А подтипа была на 15% выше в группе скрининга, а тройной негативный рак преобладал среди пациенток, обнаруживших опухоль самостоятельно, что отразилось на показателях общей выживаемости, которая была в 2,6 раза выше среди пациенток со скрининговыми карциномами [32]. В другом крупном популяционном исследовании (Domingo L и соав.) изучены результаты скрининговой программы Испании с 2000 по 2009 гг с включением более 645.000 женщин [33]. Авторы проанализировали биологические подтипы скрининговых опухолей и карцином, диагностированных между раундами скрининга (так называемых «интервальных» раков) и получили значимые различия: среди скрининговых карцином преобладали люминальные подтипы РМЖ, а «интервальные» раки были представлены тройным негативным и HER2-позитивным подтипами опухолей [33]. Термин «интервальный» рак появился недавно, но уже ассоциируется с более высоким митотическим потенциалом опухоли и ее способности к бурному росту; такие карциномы успевают вырасти из недиагностируемой микрокарциномы в клинически значимую опухоль за 2-летний интервал между раундами скрининга. Биологические характеристики и показатели отдаленной выживаемости у женщин со скрининговыми, «интервальными» и клинически выявленными раками изучены в крупном британском исследовании the West Midlands Cancer Intelligence Unit с включением более 21000 женщин (50–74 лет), получивших лечение по поводу рака молочной железы с 1988 по 2004 гг [30]. Как отмечают авторы, скрининговые опухоли существенно чаще имели низкую степень агрессии (G1) — 26,4%; доля G1-опухолей среди «интервальных» раков составила 12,3% и всего 7,1% — при клинически выявленных опухолях ($p < 0,05$). Кроме того, скрининговые раки имели размер до 2 см (T1) в 79%, «интервальные» — в 54,7% и клинически выявленные — всего 46,7% ($p < 0,05$). Как итог, показатели 10-летней общей выживаемости у женщин со скрининговыми опухолями составили 85,5%, у пациенток с «интервальными» раками — 69,8%, а у пациенток с клинически выявленными карциномами — всего 57,7% [30].

Таким образом, люминальные подтипы опухолей преобладают у пациенток с ранним инвазивным РМЖ I стадии; течение болезни характеризуется низким риском рецидива и высокими показателями отдаленной выживаемости [30–34]. Частота гиперэкспрессии HER2 в популяции женщин с РМЖ I стадии не превышает 10–15%; однако, даже в этой благоприятной клинической ситуации HER2+ статус обуславливает неблагоприятное течение заболевания [35–37]. Так, в исследовании Theriault RL и соавт. доля HER2+ опухолей среди 1012 женщин раком молочной железы I стадии (T1a-bN0M0) составила всего 9,7%; авторы отмечают существенное увеличение риска развития рецидива болезни при наличии гиперэкспрессии HER2 [35]. Аналогичные данные представлены в Миланском Европейском Институте Онкологии, где выполнен ретроспективный анализ течения болезни у 2130 пациенток РМЖ I стадии (T1a-bN0M0), получивших лечение с 1999 по 2006 гг. HER2+ рак выявлен всего у 7% больных, однако характеризовался неудовлетворительными показателями отдаленной выживаемости [37].

В России только накапливается опыт проведения скрининговых программ ранней диагностики РМЖ; доля карцином I стадии в нашей стране ничтожно мала (всего 21,4%), проблема гетерогенности опухолей размером T1a, T1b и T1c и ее прогностическое значение для риска дальнейшего прогрессирования и смерти является неизученной [2]. Распределение биологических подтипов среди женщин РМЖ I стадии иное, чем в общей популяции женщин: преобладают люминальные раки, доля HER2+ и тройного негативного рака невысока. Однако, агрессивность HER2+ и тройного негативного подтипа РМЖ проявляется уже при микрокарциномах, несмотря на минимальные размеры опухоли и отсутствие поражения регионарных лимфоузлов; течение болезни основывается на биологических характеристиках опухоли [37–39]. В этой ситуации роль адъювантной лекарственной терапии становится особо дискуссионной [40–42]. Модернизация программ скрининга и понимание биологии «малых» опухолей позволит максимально оптимизировать диагностический и лечебный алгоритм при раке молочной железы в нашей стране.

Нами оценена гетерогенность РМЖ I стадии (T1N0M0) в популяции российских женщин (26–88 лет, медиана возраста – 52 года), получивших радикальное лечение (хирургическое ± адъювантное системное и/или лучевое) с 1985 по 2012 гг в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО. Анализ морфологических данных первичной опухоли включал: гистологический тип, степень анаплазии, статус рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2 и Ki67; оценка проводилась согласно общепринятым критериям от 2013 г. На основании данных о рецепторном статусе были выделены 5 подтипов опухолей. Преобладал люминальный A подтип (ER+PR±HER2- Ki67<20%) — 36% случаев; HER2-негативный люминальный B подтип (ER+PR±HER2- Ki67>20%) отмечен у 25,2% женщин; HER2+ люминальный B подтип (ER+PR±HER2+) — в 9,6%; тройной негативный рак (ER-0 PR-0 HER2-0) у 22,9%; не люминальный HER2+ подтип (ER-0 PR-0 HER2+) — отмечен в 6,3% случаев. В соответствии с размером первичной опухоли мы разделили пациенток на 3 группы: 1) с опухолями не более 5 мм (T1aN0M0) — 30 случаев (2,2%); 2) с карциномами 6–10 мм (T1bN0M0) — 199 больных, 14,8%; 3) группу больных с опухолями 11–20 мм (T1cN0M0) — 1112 случаев,

83%. При сравнении распределения размеров опухолей (T1a, T1b и T1c) в различные годы лечения (<1995 г., 1995–2000 гг., 2000–2005 гг., 2005–2010 гг., >2010 г.) нами отмечено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) с течением времени. Так, опухоли размером T1a практически отсутствовали у больных, получивших лечение до 1995 года (0,3%) и были диагностированы уже в 4,3% случаев у женщин, получивших лечение позже 2010 г. Доля карцином T1b увеличилась с 8,7% (<1995 г.) до 22,1% (>2010 г.). Соответственно, сократилась доля опухолей размером T1c с 91% до 73,6% ($p<0,0001$), что является результатом улучшения уровня инструментальной диагностики, рис. 1.

Нами выявлено, что размер опухоли значимо не коррелировал с возрастом женщин ($p>0,05$), в отличие от гистологического типа, степени анаплазии и биологического подтипа опухоли ($p<0,05$). Так, доля протокового рака прогрессивно возрастала с увеличением размера опухоли (при T1a- размере составляла 60%, при T1b-78,4% и при T1c- 82,3%), а доля благоприятных типов опухоли (тубулярный, папиллярный рак) была максимальна (23,3%) при опухолях T1a и составляла всего 5,7% — при опухолях T1c ($p=0,002$). Доля высоко-

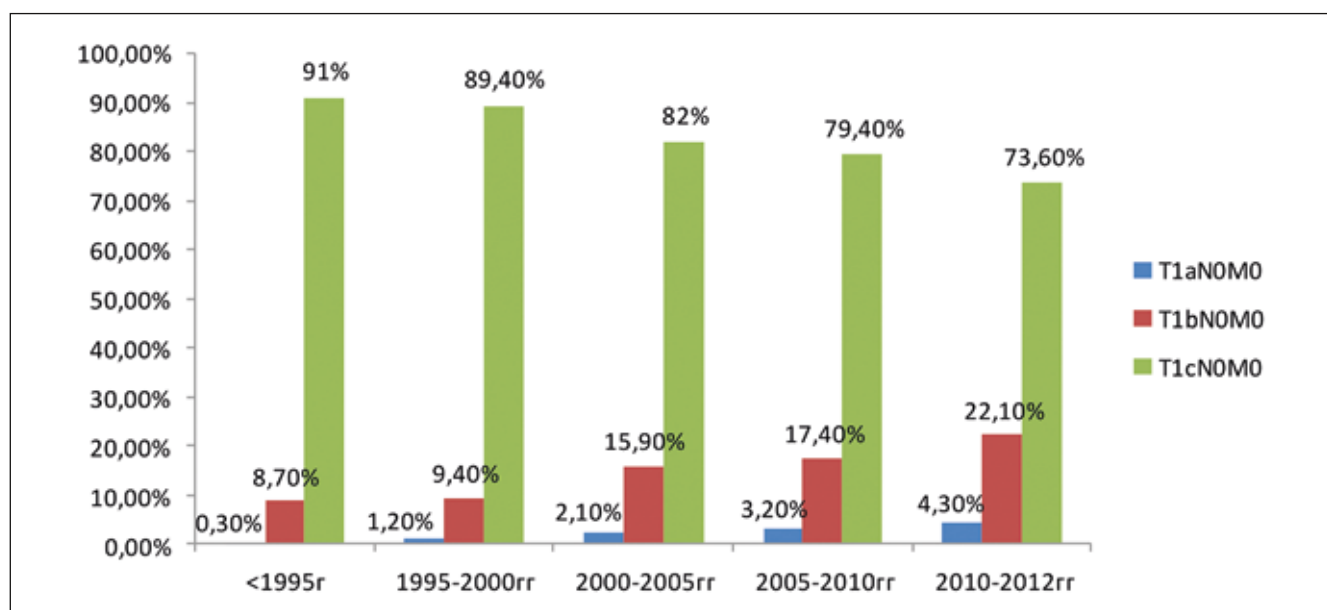


Рис. 1. Распределение размеров опухоли (T1a, T1b и T1c) у пациенток, получивших лечение в различные годы ($p<0,0001$)

Таблица 1. Биологическая характеристика подгрупп опухолей T1a, T1b и T1c

Клинические и морфологические характеристики	Размер опухоли			Всего, доступные данные
	T1a (<5мм) n=30 (2,2%)	T1b (5–10мм), n=199 (14,8%)	T1c (10–20мм) n=1112 (83%)	
Возраст больных, годы				
<40	6,7%	9,6%	12,4%	160 (11,9%)
40–50	23,3%	24,7%	31,1%	401 (29,9%)
50–60	40%	34,8%	28,0%	392 (29,3%)
>60	30%	30,8%	28,5%	388 (28,9%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,189$			
Гистологический тип инвазивной опухоли				
Протоковый	60%	78,4%	82,3%	1089 (81,2%)
Дольковый	16,7%	9,1%	10,2%	136 (10,1%)
Смешанный	0	2%	1,8%	24 (1,8%)
Редкий	23,3%	10,5%	5,7%	92 (6,9%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,002$			
Степень анаплазии				
G1	42,3%	26,1%	9,9%	111 (13,8%)
G2	57,7%	67,6%	82,8%	640 (79,3%)
G3	0	6,3%	7,4%	56 (6,9%)
<i>Достоверность</i>	$p<0,0001$			
Биологический подтип				
Люминальный A	66,7%	47,8%	31,4%	127 (36%)
Люминальный B HER2-	6,7%	20,9%	27,3%	89 (25,2%)
Люминальный B HER2+	13,3%	9%	9,6%	34 (9,6%)
Тройной негативный	13,3%	11,9%	26,2%	81 (22,9%)
Нелюминальный HER2+	0	10,4%	5,5%	22 (6,3%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,011$			

дифференцированных раков G1 при опухолях размером T1a была максимальна (42,3%) и минимальна — при карциномах T1c (9,9%). Причем, низкодифференцированные раки G3 отсутствовали у пациенток с микрокарциномами T1a и были представлены только при T1b (6,3%) и T1c размерах опухоли (7,4% случаев), $p<0,0001$, табл. 1.

Люминальный A подтип преобладал среди женщин с опухолями T1a (66,7%), доля его существенно уменьшалась при опухолях T1b (47,8%) и T1c (31,4%). В противоположность этому доля HER2-негативного люминального B подтипа была минимальна при микрокарциномах T1a (6,7%), возрастала до 20,9% (при T1b опухолях) и 27,3% (при карциномах размером T1c). Аналогичные значимые различия мы отметили у пациенток с тройным негативным

раком (при размере опухоли T1a- 13,3%; при T1c- 26,2%), $p=0,011$. Интересно отметить, что HER2+ не люминальный подтип был представлен только у пациенток с размером опухоли T1b и T1c и отсутствовал у женщин с микрокарциномами T1a, табл. 1.

При анализе течения болезни нами выявлено, что при медиане наблюдения 79 месяцев дальнейшее прогрессирование болезни выявлено всего у 4,3% женщин с размером опухоли T1a и существенно выше при T1b (14,5%) и T1c-размере опухоли (23,4%), $p=0,021$. Кроме того, была отмечена важная прогностическая закономерность ($p=0,049$): с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, при микрокарциномах T1a эта доля минимальна (4,3%); при

Таблица 2. Прогностическое значение размера опухоли (T1a, T1b и T1c) для дальнейшего прогрессирования и смерти у пациенток раком молочной железы I стадии

Показатели отдаленного прогноза	Размер опухоли, T			Доля в общей популяции
	<5мм (T1a)	5–10мм (T1b)	10–20мм (T1c)	
	30 больных (2,2%)	199 больных (14,8%)	1112 больных (83%)	
Рецидивы <i>достоверность</i>	4,3%	14,5%	23,4%	21,9%
	<i>p=0,021</i>			
БРВ				
5-летняя	100%	89,9%	82,6%	84,3%
10-летняя	83,3%	78,8%	74,1%	75%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	67,3%	68,8%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,021</i>			
Смерть от любой причины <i>достоверность</i>	8,3%	10,0%	17,4%	16,3%
	<i>p=0,27</i>			
ОВ				
5-летняя	92,9%	96%	93%	93,4%
10-летняя	74,3%	84,8%	80%	80,6%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	69%	70,2%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,212</i>			
Смерть от рака <i>достоверность</i>	4,3%	9,4%	15,3%	14,3%
	<i>p=0,049</i>			
ОСВ				
5-летняя	100%	96%	93,7%	94,2%
10-летняя	95,7%	85,8%	81,5%	82,5%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	72,8%	73,9%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,046</i>			

* Показатели 15-летней выживаемости представлены только для пациенток с T1c-размером опухоли, учитывая недостаточное число наблюдений в подгруппах пациенток с размерами опухоли T1a и T1b.

размере опухолей T1b — 9,4%, а при размере опухоли T1c составила уже 15,3%, табл. 2.

БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОСВ — онкоспецифическая выживаемость.

Лучшие показатели 5 и 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) отмечены у пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 83,3%), у больных с опухолями T1b составили 89,9% и 78,8% и были существенно ниже у женщин при размерах карцином T1c (82,6% и 74,1%), $p=0,021$. При сравнении показателей 5- и 10-летней общей выживаемости (ОВ) мы не выявили существенных различий между подгруппами: у женщин с опухолями T1a — 92,9% и 74,3%; при опухолях T1b- 96% и 84,8% и у пациенток с T1c- размером опухолей- 93% и 80% соответственно ($p=0,212$).

Однако, при сравнении показателей онкоспецифической выживаемости (ОСВ) было подтверждено прогностическое значение размера опухоли для риска смерти от прогрессирования заболевания. Максимальные показатели 5- и 10-летней онкоспецифической выживаемости отмечены для пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 95,7%); у больных с опухолями T1b составили уже 96% и 85,8% и были существенно ниже при размерах опухоли T1c (93,7% и 81,5% соответственно), $p=0,046$, табл. 2.

Выводы

Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным те-

чением болезни при микрокарциномах размером T1a (не более 5мм) и более агрессивном — при опухолях размером T1b (6–10мм) и T1c (11–20мм). Только опухоли размером T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных А карцином с низкой степенью злокачественности), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от прогресси-

рования и наилучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой долей люминального В и тройного негативного иммунофенотипа рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Гетерогенность рака молочной железы I стадии необходимо учитывать при выборе адъювантных алгоритмов лечения.

Литература

1. GLOBOCAN 2012; [www. http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. ил. — 235 с. www.oncology.ru.
3. Е. М. Аксель. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России. Материалы большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» 22–24 января 2014 г., стр. 35–38.
4. O'Neill F1, Madden SF, Clynes M et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Mol Cancer*. 2013 Jul 1;12:69.
5. Abramovitz M, Barwick BG, Willis S et al. Molecular characterisation of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumour specimens using a custom 512-gene breast cancer bead array-based platform. *Br J Cancer*. 2011 Nov 8;105 (10):1574–81.
6. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011;6 (4):258–264.
7. E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Annals of Oncology* 0: 1–17, 2013.
8. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы/Ассоциация онкологов России; Коллектив авторов, ИГ РОНЦ 2014 г., стр. 1–46; www.oncology.ru.
9. XVI Российский онкологический конгресс (обзор материалов). Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» 3–4 2012, стр. 6–7.
10. Pracella D, Bonin S, Barbazza R et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? *Dis Markers*. 2013;35 (6):595–605.
11. Prat A, Cheang MC, Martín M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31 (2):203–9.
12. Kim HS, Park I, Cho HJ and all. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. *J Breast Cancer*. 2012 Dec;15 (4): 401–6.
13. Parise CA, Bauer KR, Brown MM et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. *Breast J*. 2009 Nov-Dec;15 (6):593–602.
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101 (10):736–50.
15. Wang Y, Yin Q, Yu Q et al.. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130 (2):489–98.
16. Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, Zhao P. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2009 Jun; 31 (6):447–51.
17. Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14 (10):5811–6.
18. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal

- subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118:131–137.
19. Elsamany S, Abdullah S. Triple-negative breast cancer: future prospects in diagnosis and management. *Med Oncol.* 2014 Feb;31 (2):834.
 20. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) -negative, progesterone receptor (PR) -negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer.* 2007;109:1721–1728.
 21. Lips EH, Mulder L, Oonk et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013 May 28;108 (10):2172–7.
 22. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429–4434
 23. Foulkes WD, Brunet J-B, Stefansson IM et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/ p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64:830–835.
 24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235 (4785):177–82.
 25. Zurawska U, Baribeau DA, Giiick S et al. Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients. *Curr Oncol.* 2013 Dec;20 (6): e539–45.
 26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:12731283.
 27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ and all. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29 (25):3366–73.
 28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland- Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 30. Nagtegaal ID, Allgood PC., Duffy SW et al. Prognosis and Pathology of Screen-Detected Carcinomas How Different Are They? *J Cancer.* 2011 Apr; 1360–8.
 31. Coldman A, Phillips N, Wilson C et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Oct 1;106 (11).
 32. García Fernández A, Chabrera C, García Font M et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol.* 2013 Oct 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114015>.
 33. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R et al. on behalf of the INCA Study Group. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan 10;16 (1): R3.
 34. Bucci L, Puliti D, Ravaioli A et al. Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year. *Breast.* 2008 Oct;17 (5):477–83.
 35. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct;11 (5):325–40.
 36. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27 (34):5693–9.
 37. Livi L, Meattini I, Saieva C et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer.* 2012 Jul 1;118 (13):3236–43.
 38. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27 (34):5700–6.
 39. Schroeder MC, Lynch CF, Abu-Hejleh T et al. Chemotherapy Use and Surgical Treatment by Receptor Subtype in Node-Negative T1a and T1b Female BreastCancers, Iowa SEER Registry, 2010- to 2012. *Clin Breast Cancer.* 2014 Aug 18. pii: S1526–8209 (14) 00164–5.

40. C. Garbino. St.Gallen international breast cancer conference 2013. Panel voting results, p.1–30.
41. NCCN breast cancer guidelines professionals http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.
42. O'Sullivan CC, Bradbury I, de Azambuja E et al. Efficacy of adjuvant Trastuzumab compared with

no Trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer and tumors ≤ 2 cm: a meta-analysis of the randomized Trastuzumab trials, ASCO meeting presentation, Chicago 2014.

References

1. GLOBOCAN 2012; www. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Kaprin A.D., Starinskyj V.V., Petrova G.V. Current status of oncological health service in Russia in 2013. Moscow. Herten MSROI Publ. 2014. 235 p.
3. Aksel E.M. Breast cancer morbidity and mortality in Russia. Materialy bol'shoy konferentsii RUSSCO «Rak molochnoy zhelezy» [Mat.conf. RUSSCO «Breast cancer»]. Moscow. 2014, p.35–38.
4. O'Neill F1, Madden SF, Clynes M et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. Mol Cancer. 2013 Jul 1;12:69.
5. Abramovitz M, Barwick BG, Willis S et al. Molecular characterisation of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumour specimens using a custom 512-gene breast cancer bead array-based platform. Br J Cancer. 2011 Nov 8;105 (10):1574–81.
6. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. Breast Care (Basel). 2011;6 (4):258–264.
7. E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†Annals of Oncology 0: 1–17, 2013.
8. Clinical guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of breast cancer patients. Assotsiatsiya onkologov Rossii [Russian Association of Oncologists]. ROSC Publ. Moscow. 2014. p.1–46.
9. XVI Russian oncological congress (review of materials). Zhurnal «Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy» [“Women reproduction system tumors.” The Journal.]. 2012. no.3–4. p.6–7.
10. Pracella D, Bonin S, Barbazza R et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? Dis Markers. 2013;35 (6):595–605.
11. Prat A, Cheang MC, Martín M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31 (2):203–9.
12. Kim HS, Park I, Cho HJ and all. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. J Breast Cancer. 2012 Dec;15 (4): 401–6.
13. Parise CA, Bauer KR, Brown MM et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. Breast J. 2009 Nov-Dec;15 (6):593–602.
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101 (10):736–50.
15. Wang Y, Yin Q, Yu Q et al.. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. Breast Cancer Res Treat. 2011 Nov;130 (2):489–98.
16. Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, Zhao P. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2009 Jun; 31 (6):447–51.
17. Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14 (10):5811–6.
18. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2009;118:131–137.
19. Elsamany S, Abdullah S. Triple-negative breast cancer: future prospects in diagnosis and management. Med Oncol. 2014 Feb;31 (2):834.
20. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) -negative, progesterone receptor (PR) -negative, and

- HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721–1728.
21. Lips EH, Mulder L, Oonk et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108 (10):2172–7.
 22. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429–4434
 23. Foulkes WD, Brunet J-B, Stefansson IM et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/ p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:830–835.
 24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235 (4785):177–82.
 25. Zurawska U, Baribeau DA, Giiick S et al. Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20 (6): e539–45.
 26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:12731283.
 27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ and all. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29 (25):3366–73.
 28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland- Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 30. Nagtegaal ID, Allgood PC., Duffy SW et al. Prognosis and Pathology of Screen-Detected Carcinomas How Different Are They? *J Cancer*. 2011 Apr; 1360–8.
 31. Coldman A, Phillips N, Wilson C et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Oct 1;106 (11).
 32. García Fernández A, Chabrera C, García Font M et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol*. 2013 Oct 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114015>.
 33. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R et al. on behalf of the INCA Study Group. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res*. 2014 Jan 10;16 (1): R3.
 34. Bucchi L, Puliti D, Ravaoli A et al. Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year. *Breast*. 2008 Oct;17 (5):477–83.
 35. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer*. 2011 Oct;11 (5):325–40.
 36. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27 (34):5693–9.
 37. Livi L, Meattini I, Saieva C et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer*. 2012 Jul 1;118 (13):3236–43.
 38. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27 (34):5700–6.
 39. Schroeder MC, Lynch CF, Abu-Hejleh T et al. Chemotherapy Use and Surgical Treatment by Receptor Subtype in Node-Negative T1a and T1b Female BreastCancers, Iowa SEER Registry, 2010- to 2012. *Clin Breast Cancer*. 2014 Aug 18. pii: S1526–8209 (14) 00164–5.
 40. C. Garbino. St.Gallen international breast cancer conference 2013. Panel voting results, p.1–30.
 41. NCCN breast cancer guidelines professionals http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.
 42. O’Sullivan CC, Bradbury I, de Azambuja E et al. Efficacy of adjuvant Trastuzumab compared with no Trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer and tumors ≤2cm: a meta-analysis of the randomized Trastuzumab trials, ASCO meeting presentation, Chicago 2014.

Стабильный кастрационный уровень тестостерона при андрогенной депривации как фактор прогноза оптимального клинического контроля у больных раком предстательной железы

Stable castration level of testosterone in androgen-deprivation therapy for clear cell renal cell carcinoma

Цитирование: Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Teplov A.A., Rusakov I.G. STABLE CASTRATE LEVEL OF TESTOSTERONE IN THE ADT AS A PREDICTOR OPTIMAL CLINICAL CONTROL IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:42-48

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-42-48

ГРИЦКЕВИЧ А.А., МИШУГИН С.В., ТЕПЛОВ А.А., РУСАКОВ И.Г.

Одной из важнейших стратегий лечения рака предстательной железы является достижение и поддержание эффективного подавления уровня тестостерона у мужчин, получающих андрогенную депривацию. Исторически уровень тестостерона ниже 50 нг/дл расценивался как кастрационный. Текущие данные показывают, что в попытке максимизировать терапевтический результат новой целью для любой хирургической или химической кастрации является уровень тестостерона ниже чем 20 нг/дл. Эффект «вспышки», обусловленный введением аналога лютеинизирующего рилизинг-гормона, может вызвать увеличение уровня тестостерона, иногда до некастрационных значений. Изучение андрогенной абляции заключается в выявлении тех агентов, при помощи которых достигаются и поддерживаются какие возможно самые низкие уровни тестостерона.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, простатспецифический антиген, трипторелин.

Контактная информация:

Грицкевич Александр Анатольевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва. E-mail: grekaa@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Городской клинической больницы № 57. E-mail: mordovin-posylka@mail.ru

Теплов Александр Александрович — д.м.н., профессор, заведующий отделения урологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва. E-mail: a.a.teplov@yandex.ru

Русаков Игорь Георгиевич — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ ГКБ №57, г. Москва. E-mail: igorrusakov@mail.ru

A.A. GRITSKEVICH, S.V. MISHUGIN, A.A. TEPOV, I.G. RUSAKOV

One of the most important strategies for treating prostate cancer is to achieve and maintain effective suppression of testosterone levels in men receiving androgen deprivation. Historically, testosterone levels below 50 ng/dl was regarded as castration level. Current data indicate that in an attempt to maximize the therapeutic result of a new target for any surgical or chemical castration is a testosterone level below 20 ng/dl. The phenomenon of flash testosterone and exacerbation of chronic conditions by introducing an analog of luteinizing hormone releasing hormone can cause testosterone levels to rise periodically, sometimes up to a non-castration levels. The study of androgen ablation is to identify those agents with which achieved and maintained lowest levels of testosterone.

Key words: prostate cancer, testosterone, prostate specific antigen, triptorelin

Contacts: Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А., Русаков И.Г.

Institute of Surgery A.V. Vishnevsky, Moscow

Moscow City Clinical Hospital № 57, Moscow

Federal Medical Research Center. P.A. Herzen Moscow

Введение

В структуре заболеваемости рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место после опухолей легких — 13%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2013 году составил 35 на 100 000 мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет составил + 122%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний, отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2003 г. — 7467, а в 2013 г. — уже 11111 случаев). В РФ число мужчин заболевших РПЖ в 2013 г. составило 31569, тогда как в 2003 г. было выявлено 13881. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 48% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространённые и метастатические формы, в лечении которых показана андрогенная депривация (АДТ) [1, 2].

Ежегодно в мире РПЖ диагностируется у 900 000 мужчин, и более 40% из них получают АДТ в течение 6 месяцев от постановки диагноза. АДТ является стандартом лечения распространенных форм РПЖ, а также может быть использована в качестве неoadъювантной терапии при планировании радикального лечения у определенных групп больных [3, 4].

РПЖ — это наиболее распространенная злокачественная опухоль у пожилых мужчин в Европе. Он представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, особенно в развитых странах, в которых выше пропорция пожилых мужчин в общей популяции. Наиболее высокая распространенность наблюдается в странах Северной и Западной Европы (более 200 случаев на 100 000 населения), а в странах Восточной и Южной Европы отмечается постоянный рост показателей [5].

В дополнение к заболеваемости и смертности, РПЖ оказывает значительное влияние на социально-экономическую ситуацию и качество жизни. С ожидаемым увеличением продолжительности жизни у мужчин и встречаемости РПЖ, также значительно возрастут экономические затраты на данную группу больных. Установлено, что общие расходы на диагностику и лечение РПЖ в Европе превышают € 8,43 млрд. При этом большая часть расходов на лечение РПЖ приходится на первый

год после постановки диагноза. В Европейских странах с доступными данными (Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания, Нидерланды) эти показатели составляют € 106,7–179,0 млрд. на всех пациентов с выявленным РПЖ в 2006 году [6, 7].

В соответствии с действующим междисциплинарным руководством Европейской Ассоциации урологов, применение аналогов/антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) представляет собой терапию выбора для пациентов с простатспецифическим антигеном (ПСА) -прогрессирующим РПЖ после исчерпания способов местной терапии и при метастатических формах. Химическая кастрация назначается приместно-распространенном РПЖ, если местные способы лечения не показаны в связи с наличием сопутствующих заболеваний. Единого мнения по режимам АДТ, основанного на ЛГРГ нет, в клинической практике часто руководствуются различными вариантами терапии. В половине случаев лечение локализованного РПЖ заключается в радикальной простатэктомии и/или дистанционной лучевой терапией и в половине случаев в качестве первичной терапии проводится АДТ [8, 9, 10].

Основная цель терапии — купирование симптомов и улучшение качества жизни, вторичная цель — увеличение общей выживаемости (ОВ). Согласно существующим руководствам, основываясь на этой предпосылке, вторичная гормонотерапия может быть назначена, однако, по литературным данным она в основном ограничивается стероидными или нестероидными антиандрогенами, кетоконазолом/гидрокортизоном, модуляторами эстрогеновых рецепторов, аналогами соматостатина, абиратероном и энзалутамидом. Частота ответа ПСА колеблется между 30–50% [11, 12, 13].

Замена препарата на аналог ЛГРГ с другим активным веществом описывалась еще Танном в проспективном неинтервенционном исследовании. В группах 99 и 57 пациентов соответственно, авторы смогли продемонстрировать снижение тестостерона крови до 17,3 нг/дл или 18,0 нг/дл соответственно в течение первых 6 месяцев лечения после переключения с лейпрорелина или гозерелина соответственно на 6-месячную депо-формулу прорелина ацетат. Результаты работ по назначению

антагониста ЛГРГ дегареликсапока остаются спорными [14, 15, 16, 17].

Розетт показал, что переключением с ЛГРГ аналога на антагонист ЛГРГ дегареликс можно не получить терапевтического ответа. Авторы наблюдали дополнительное снижение концентрации ФСГ еще на 30% с поддержанием столь же низкого уровня тестостерона [15]. Кроуфорд проанализировал данные 134 пациентов, которые были переведены на дегареликс в рамках клинического исследования III фазы у пациентов, не отвечающих на терапию лейпрорелиномасетат [16].

После переключения на дегареликс не было показано радикального терапевтического эффекта со значительным снижением безрецидивной выживаемости по сравнению с группой пациентов, которым дегареликс назначен изначально. Раддин предоставил отчет о 2 больных с прогрессированием и ростом ПСА, и ростом уровня тестостерона на аналогах ЛГРГ, продемонстрировавших значительный терапевтический ответ после введения дегареликса [17].

Клинический пример

Вниманию читателя предлагается клинический пример лечения нами местно-распространенного РПЖ. Пациенту 66 лет по результату гистологического исследования после мультифокальной биопсии ПЖ установлена местнораспространенная форма рака предстательной железы III стадии, T 3NxM0. Морфологические данные за аденокарциному разной степени дифференцировки, 7 баллов по Глиссону (4+3). Сопутствующие заболевания: ИБС (стенокардия напряжения I ф.к. НК I ст.) Ожирение 1 ст. Уровень ПСА на момент прогрессирования составлял 21,7 нг/мл. Средний период удвоения ПСА составил 7,6 месяцев. Уровень тестостерона составлял 1,24 нмоль/л. Время от начала гормонотерапии до зарегистрированной прогрессии ПСА составило 32,4 месяцев. Время от регистрации заболевания составило 36,3 месяцев.

На фоне лечения гозерелином ацетат 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно было зарегистрировано повышение уровня ПСА. По данным компьютерной томографии, остеосцинтиграфии признаков метастатического поражения

забрюшинных лимфатических узлов и костей скелета не обнаружено. После отмены препарата феномена отмены не наблюдалось.

Время удвоения (ВУПСА) была рассчитано с использованием линейной модели, описанной Чжан, на основе натурального логарифма всех доступных уровней ПСА в сыворотке крови, начиная с первоначально зафиксированной прогрессии [10].

Ответ ПСА был определен как регрессия ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня в начале терапии, по крайней мере, за 4 недели.

Больному был назначен трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Через 28 дней после первого введения препарата зафиксировано снижение уровня ПСА до 8,3 нг/мл. (более чем на 50%). Уровень тестостерона также снизился до уровня 0,71 нмоль/л. В течение последующих 27 недель терапии уровень ПСА находился в диапазоне 3,6–5,6 нг/мл. Уровень тестостерона находился в диапазоне 0,69–0,86 нмоль/л. На очередном контрольном визите через 27 недель терапии отмечен рост ПСА до 12,6 нг/мл, а ещё через 4 недели отмечен дальнейший рост ПСА до 14,8 нг/мл с последующей констатацией факта кастрационной резистентности РПЖ (КРРПЖ). За время терапии трипторелином до возникновения КРРПЖ коридор значений тестостерона оставался неизменным.

Обсуждение

Основанием для нашего терапевтического подхода стал факт, что, в зависимости от порогового значения кастрационного уровня тестостерона, 2–12% пациентов не достигают уровня тестостерона (Т) меньше 50 нг/дл и 5–40% не достигают уровня меньше 20 нг/дл. Возможными причинами отличия фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов являются различное разрушение препаратов эндогенными ферментами и отличающиеся процессы резорбции в подкожном депо. Известны также случаи образования антител против активного вещества или составляющих в фармакологической формуле, что явилось причиной резистентности к терапии [8–22].

В проведенном проспективном рандомизированном, контролируемом многоцен-

тровом клиническом исследовании III фазы с параллельными группами проанализировали эффективность, переносимость и фармакодинамику тестостерона на фоне ежемесячной инъекции трипторелином (ТП) и лейпрорелином (ЛП). Был оценён процент пациентов, достигших кастрационного уровня тестостерона и его поддерживающих на данном уровне на протяжении 9 месяцев терапии (253 дня) у 284 пациентов с местно-распространённым или метастатическим РПЖ. Пациенты получали девять последовательных инъекций по 3,75 мг ТП внутримышечно или 7,5 мг ЛП подкожно с 28-дневными интервалами. Кастрационный уровень был определен как концентрация $T \leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 500 нг/л. 98% и 97% пациентов на ТП и ЛП соответственно достигли такого уровня кастрации на 57 день. С 60 дня по 253 день терапии кумулятивный уровень Т оставался кастрационным у 96% пациентов на ТП и в 91% пациентов, принимавших ЛА. Различия были статистически незначимыми. Значимые различия отмечались в ОВ между двумя группами терапии. На 9 месяц ОВ составила 97% на ТП против 90,5% на ЛП ($p=0,0033$). Большинство нежелательных эффектов возникших при проводимой терапии были лёгкими и умеренными. Серьёзные нежелательные эффекты были отмечены у 29 пациентов на терапии ТП и у 43 пациентов на терапии ЛП. Шесть пациентов умерли в группе ТП и 15 пациентов в группе ЛП. Случаи смерти не были связаны с нежелательными явлениями от проводимой терапии. Несмотря на то, что следует провести долгосрочные исследования, для сбора данных в пользу гипотезы о лучшей выживаемости на ТП, авторы данного исследования предположили, что лучшая выживаемость на ТП может быть объяснена более низким уровнем стимуляции лютеинизирующего гормона (ЛГ) по сравнению с ЛП на 85 день (94% против 98%) и на 169 день (93% против 98%) терапии [23].

Роль гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ в прогрессировании КРРПЖ в настоящее время является предметом споров, поскольку есть данные о том, что увеличена экспрессия рецепторов ФСГ в кровеносных сосудах РПЖ и при КРРПЖ, что может способствовать неоваскуляризации с последующей прогрессией. Текущие клинические исследования также указывают на воз-

можную связь между поддержанием уровня ФСГ и опухолевой прогрессией, несмотря на кастрационный уровень тестостерона [24, 25].

В нашем клиническом примере мы смогли показать, что переключение на аналог ЛГРГ с другим активным веществом при прогрессирующем росте ПСА при местнораспространённом РПЖ ведет к среднему интервалу без прогрессирования чуть менее 1 года у около 25% больных. Почти у 75% пациентов данная терапия не эффективна, о чем свидетельствует прогрессирование ПСА. Тем не менее, отсутствие ответа на терапию было установлено лишь лабораторно через 4 недели, во время планового обследования, поскольку клинических данных, связанных с опухолевой прогрессией не было. В нашем клиническом примере мы смогли показать, что смена препарата особенно эффективна у пациентов, у которых на фоне лечения уровень тестостерона в сыворотке крови не снижается до кастрационного уровня ($< 1,04$ нмоль/л (32 нг/дл)). Основываясь на приведенных результатах, в соответствии с современными руководствами, при прогрессии ПСА во время терапии аналогами ЛГРГ мы рекомендуем прежде всего оценить уровень Т для выработки дальнейшей тактики лечения [8, 9, 22].

Поскольку терапевтическая эффективность аналогов зависит от достижения и поддержания концентрации Т крови на кастрационном уровне, встает вопрос о том, как часто необходимо измерять уровень Т. EAU рекомендует первое измерение Т провести через 1 месяц после начала терапии, а затем исследовать с 6-месячным интервалом и/или контроль с каждым повышением ПСА [8, 9]. Эта рекомендация основана на том, что так называемые вспышки наблюдаются у около 13% пациентов на АДТ, если кастрационный уровень определен как 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) [26, 27]. Подобные явления были зарегистрированы Пиклесом в анализе 290 пациентов, получающих лучевую терапию с сопутствующими вспышками на АДТ в 3,3%, 6,6% и 26,8% на заданном уровне кастрации 50, 32 и 20 нг/дл соответственно. Постоянное повышение уровня Т выше кастрационного должно вести к изменению терапии. Прогностическая значимость низкого уровня Т до сих пор неясна, в связи с отсутствием доказательной базы [28].

Проведено проспективное исследование 73 пациентов находящихся на непрерывной АДТ и показано, что вспышки с повышением уровня Т > 50 нг/дл являются независимым прогностическим фактором для последующего прогрессирования ПСА и развития КРРПЖ. Авторы также утверждают, что достижение уровня Т ≤ 32 нг/дл связано с существенным увеличением без рецидивной выживаемости по сравнению с более высоким уровнем Т (137 против 88 месяцев; $p < 0,03$) [21]. В ретроспективном исследовании Перачино проанализировал влияние уровня Т на канцер специфическую выживаемость (КСВ) у 129 пациентов с недавно диагностированными костными метастазами. В исследовании была показана существенная связь между уровнем Т через 6 месяцев после начала терапии и КСВ (ОР = 1,33, $p < 0,05$). Хотя оба эти исследования имеют свои ограничения, они демонстрируют тот факт, что достижение и поддержание уровня Т в диапазоне кастрационного имеет терапевтическое и прогностическое значение [29].

Пациентам с местнораспространенным или неметастатическим РПЖ и уровнем Т < 32 нг/дл может быть назначена стандартная гормонотерапия антиандрогенами, терапия аналогами соматостатина или в комбинации ингибиторов 5 α -редуктазы с кетоконазолом/гидрокортизоном. [9, 12, 30].

Терапевтической альтернативой ведения пациентов с прогрессией ПСА без идентифицируемых метастазов при скинтиграфии является активное наблюдение до обнаружения метастазов. В этом контексте Смит проанализировал естественное клиническое течение заболевания у 201 пациента с РПЖ и прогрессией ПСА, рефрактерных к кастрации. Все пациенты относились к группе плацебо из проспективного рандомизированного, клинического исследования золедроновой кислоты III фазы. На протяжении 48 месяцев с интервалом 4 месяца пациентам проводилось исследование ПСА и скинтиграфия для диагностики метастазов. Через 2 года только у 33% пациентов появились костные метастазы. Средний интервал до появления костных метастазов составил 907 дней. В многофакторном анализе показано, что значение ПСА > 10 нг/мл при включении в исследова-

ние и высокая скорость роста ПСА были связаны со значительным сокращением промежутка времени до развития метастазов в кости. Оба параметра также были связаны с более низкой ОВ. Напротив, увеличение периода между началом АДТ и включением в исследование более 2 лет было связано с более длительной ОВ [31].

Несмотря на различные ограничения в дизайне исследования, эти данные подчеркивают неагрессивное течение заболевания с минимальной опухолевой прогрессией и медленной скоростью пролиферации в начальной фазе КРРПЖ. В отдельных случаях, преимущества выжидательной тактики должны быть взвешены против потенциальных недостатков ранней химиотерапии, не показавшей преимущество в выживаемости.

Заключение

Терапия, основанная на действии ЛГРГ у пациентов при локализованном РПЖ и при недостижении кастрационного уровня тестостерона приводит к временному ответу и должна быть включена в план терапии с предполагаемой «кастрационной резистентностью».

Наши данные проясняют существующие рекомендации Европейской ассоциации урологов о контроле уровня тестостерона при терапии аналогами ЛГРГ. Это особенно важно у пациентов с прогрессированием РПЖ на обычной терапии, когда исследование уровня тестостерона необходимо для адекватной оценки этапа рефрактерности к кастрации и для оценки показаний к системной химиотерапии, чтобы избежать необоснованного назначения последней.

Хотя интервал без прогрессирования относительно короткий и составляет, в среднем 7,4 месяца, в чисто паллиативной ситуации обосновано продолжение терапии, поскольку она обладает малым количеством побочных эффектов и значительно менее затратная, чем переход на следующую линию гормональной терапии.

Литература

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015. — С.9–15.
- Pagliarulo V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer/Pagliarulo, V. [et al.] // Eur.Urol. — 2012. — Vol.61. — P. 11–25.
- Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1822–1832.
- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *EurUrol* 2012; 61: 11–25.
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2013 Oct 8. pii: S0959–8049 (13) 00842.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE—5-a population-based study. *LancetOncol* 2014 Jan;15 (1):23–34.)
- Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU Guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *EurUrol* 59:61–71.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *EurUrol* 59:572–583.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: europeanOrganisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J ClinOncol* 24 (12):1868–1876.
- Small EJ, Ryan CJ (2006) The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol* 176 (6 Pt 2):66–7.
- Koutsilieris M, Dimopoulos T, Milathianakis C et al (2007) Combination of somatostatin analogues and dexamethasone (anti-survival-factor concept) with luteinizing hormone-releasing hormone in androgen ablation-refractory prostate cancer with bone metastasis. *BJU Int* 100 (Suppl 2):60–62.
- Serrate C, Lorient Y, De La Motte Rouge T et al (2009) Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 20 (5):965.
- Tunn UW (2011) A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1,273 patients. *BMC Urol* 11:15.
- Rosette J de la, Davis R 3rd, Frankel D, KoldOlesen T (2011) Efficacy and safety of androgen deprivation therapy after switching from monthly leuprolide to monthly degarelix in patients with prostate cancer. *Int J ClinPract* 65 (5):559–566.
- Crawford ED, Tombal B, Miller K et al (2011) A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *JUrol* 186 (3):889–897.
- Raddin RS, Walko CM, Whang YE (2011) Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs* 22 (3):299–302.
- Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS et al (1999) Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8- mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83 (7):801–806.
- Oefelein MG, Cornum R (2000) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164 (3 Pt 1):726–729.
- McLeod D, Zinner N, Tomera K et al (2001) Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58 (5):756–761.
- Morote J, Orsola A, Planas J et al (2007) Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 178 (4 Pt 1):1290–1295.
- Schulman CC, Irani J, Morote J et al (2010) Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *EurUrol* 58 (1):65–74.

23. Heyns CF, Simonin MP, Grossgurin P et al (2003) Comparative efficacy of triptorelinpamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 92 (3):226–231.
24. Radu A, Pichon C, Camparo P et al (2010) Expression of follicle stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med* 363:1621–1630.
25. Porcara AB, Migliorini F, Petrozziello A et al (2011) Investigative clinical study on prostate cancer part IV: follicle-stimulating hormone and the pituitary-testicular-prostate axis at the time of initial diagnosis and subsequent cluster selection of the patient population. *UrolInt* (Epub ahead of print).
26. Tombal B, Berges R (2008) Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *EurUrol* (Suppl 7):15–28.
27. Gomella LG (2009) Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol* 11:52–60.
28. Pickles T, Tyldesly S (2011) Testosterone breakthrough during LHRH agonist androgen deprivation with curative radiation: impact on PSA kinetics and subsequent biochemical outcomes. 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria.
29. Perachino M, Cavalli V, Bravi F (2010) Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 105:648–65.
30. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al (2009) Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 15 (22):7099–7105.
31. Smith MR, Kabbavar F, Saad F et al (2005) Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men castrate nonmetastatic prostate cancer. *J ClinOncol* 23:2918–2925.

References

1. Kaprin A.D., Starinskyj V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2012. Moscow. 2014.
2. Pagliarulo, V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer/Pagliarulo, V. [et al.] // *Eur.Urol.* — 2012. — Vol.61. — P. 11–25.
3. Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1822–1832.
4. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *EurUrol* 2012; 61: 11–25.
5. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2013 Oct 8. pii: S0959–8049 (13) 00842.
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE—5-a population-based study. *LancetOncol* 2014 Jan;15 (1):23–34.)
7. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
8. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU Guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *EurUrol* 59:61–71.
9. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *EurUrol* 59:572–583.
10. Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: europeanOrganisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J ClinOncol* 24 (12):1868–1876.
11. Small EJ, Ryan CJ (2006) The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol* 176 (6 Pt 2):66–7.
12. Koutsilieris M, Dimopoulos T, Milathianakis C et al (2007) Combination of somatostatin analogues and dexamethasone (anti-survival-factor concept) with luteinizing hormone-releasing hormone in androgen ablation-refractory prostate cancer with bone metastasis. *BJU Int* 100 (Suppl 2):60–62.
13. Serrate C, Lorient Y, De La Motte Rouge T et al (2009) Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously

- treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 20 (5):965.
14. Tunn UW (2011) A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1,273 patients. *BMC Urol* 11:15.
 15. Rosette J de la, Davis R 3rd, Frankel D, KoldOlesen T (2011) Efficacy and safety of androgen deprivation therapy after switching from monthly leuprolide to monthly degarelix in patients with prostate cancer. *Int J ClinPract* 65 (5):559–566.
 16. Crawford ED, Tombal B, Miller K et al (2011) A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *JUrol* 186 (3):889–897.
 17. Raddin RS, Walko CM, Whang YE (2011) Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs* 22 (3):299–302.
 18. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS et al (1999) Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8- mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83 (7):801–806.
 19. Oefelein MG, Cornum R (2000) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164 (3 Pt 1):726–729.
 20. McLeod D, Zinner N, Tomera K et al (2001) Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58 (5):756–761.
 21. Morote J, Orsola A, Planas J et al (2007) Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 178 (4 Pt 1):1290–1295.
 22. Schulman CC, Irani J, Morote J et al (2010) Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *EurUrol* 58 (1):65–74.
 23. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P et al (2003) Comparative efficacy of triptorelinpamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 92 (3):226–231.
 24. Radu A, Pichon C, Camparo P et al (2010) Expression of follicle stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med* 363:1621–1630.
 25. Porcara AB, Migliorini F, Petrozziello A et al (2011) Investigative clinical study on prostate cancer part IV: follicle-stimulating hormone and the pituitary-testicular-prostate axis at the time of initial diagnosis and subsequent cluster selection of the patient population. *UrolInt* (Epub ahead of print).
 26. Tombal B, Berges R (2008) Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *EurUrol* (Suppl 7):15–28.
 27. Gomella LG (2009) Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol* 11:52–60.
 28. Pickles T, Tyldesly S (2011) Testosterone breakthrough during LHRH agonist androgen deprivation with curative radiation: impact on PSA kinetics and subsequent biochemical outcomes. 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria.
 29. Perachino M, Cavalli V, Bravi F (2010) Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 105:648–65.
 30. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al (2009) Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 15 (22):7099–7105.
 31. Smith MR, Kabbavar F, Saad F et al (2005) Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men castrate nonmetastatic prostate cancer. *J ClinOncol* 23:2918–2925.

Пример применения ингибитора тирозинкиназ в качестве таргетной терапии при светлоклеточном варианте рака почки

Tyrosine kinase inhibitors as a targeted therapy for clear cell renal carcinoma: case report of the intrahepatic bile ducts

Цитирование: Kaprin A.D., Ivanov S.A., Klimenko A.A., Dobrovolskaya N.Y. AN EXAMPLE OF THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS AS A TARGETED THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:49-52

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-49-52

КАПРИН А.Д., ИВАНОВ С.А., КЛИМЕНКО А.А., ДОБРОВОЛЬСКАЯ Н.Ю.

В данной статье приводится результат собственного длительного наблюдения лечения неоперабельного больного раком почки. В качестве первой линии терапии применяется pazopanib в стандартной дозировке. Препарат относится к группе препаратов нового поколения, блокирующих ангиогенез и обладающих циторедуктивным эффектом. В ходе лечения отмечена стабилизация заболевания. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение pazopanib для лечения больных раком почки.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ангиогенез, таргетная терапия.

Контактная информация:

Каприн Андрей Дмитриевич — ген. директор, чл. — корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, e-mail: kaprin@mail.ru

Иванов Сергей Анатольевич — зам. директора по научной и лечебной работе, д.м.н., МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, e-mail: oncourolog@gmail.com

Клименко Александр Анатольевич — руководитель научной группы, к.м.н., с.н.с., МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, e-mail: oncouro@gmail.com

Добровольская Наталья Юрьевна — зав. отделением химиотерапии д.м.н., профессор, ГБУ «МКНЦ» ДЗГМ, e-mail: Dobrovolskayanat@rambler.ru

A. D. KAPRIN, S. A. IVANOV, A. A. KLIMENKO, N. Y. DOBROVOLSKAYA

This article is a result of their own long-term observation of the patient treatment of inoperable cancer of the kidney. As first-line therapy pazopanib is used in standard dosage. The drug belongs to the new generation of drugs that block angiogenesis and having cytoreductive effect. During treatment, the stabilization of the disease. The results of treatment can be recommended for use pazopanib treatment of kidney cancer.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy.

Contacts:

A. A. Klimenko: oncouro@gmail.com

Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC
MH RF

Введение

Рак почки устойчиво занимает третье место в структуре онкологических заболеваний в России. Ежегодно в Российской Федерации от рака почки умирает более 8 тыс человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 тыс населения [1]. В настоящее время до 40% случаев заболевания выявляют случайно при профилактическом обследовании [2].

Учитывая патогенетические механизмы роста опухоли и его диссеминации в настоящее время активно применяются различные лекарственные, так называемые, таргетные препараты.

Один из них пазопаниб, ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR-а, PDGFR-б, с-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Препарат был одобрен в США и Европе в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки и в настоящее время рекомендован и активно применяется в повседневной практике при лечении больных с благоприятным

и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Мемориальный Раковый Центр Слоун-Кеттеринг, США) [3–6]. Побочные эффекты и осложнения, вызываемые пазопанибом, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что естественно сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Чаще всего побочные эффекты при приеме пазопаниба проявляются в виде общей слабости, гипертензии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений, а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении) [7, 8, 9].

Приведем клинический пример эффективного лечения неоперабельного почечно-клеточного рака препаратом пазопаниб.

Пациент А, 1946 г.р., в декабре 2010 г. выявлен рак правой почки T3NoMo.

При обследовании по данным ультразвукового исследования и спиральной компьютерной томографии в нижней половине правой почки с выходом за контур почки выявлено образование размером 80х72х61, накапливающее контрастный препарат (рис. 1). Данных за отдаленное метастазирование не получено.

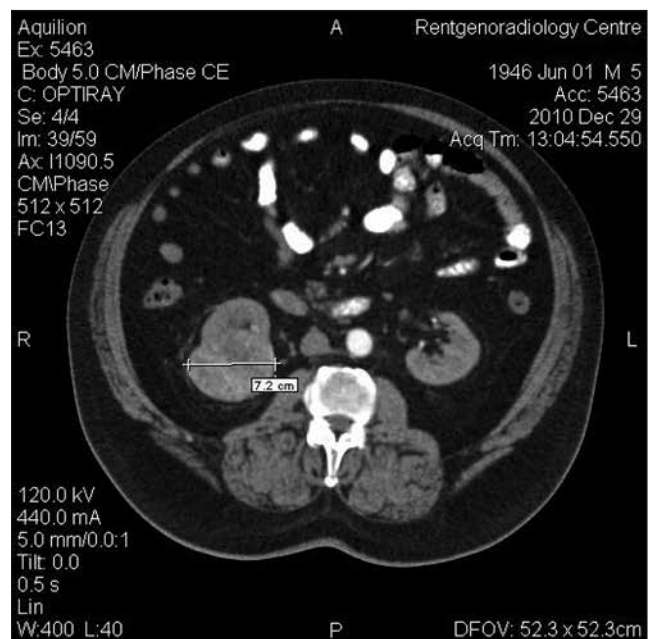
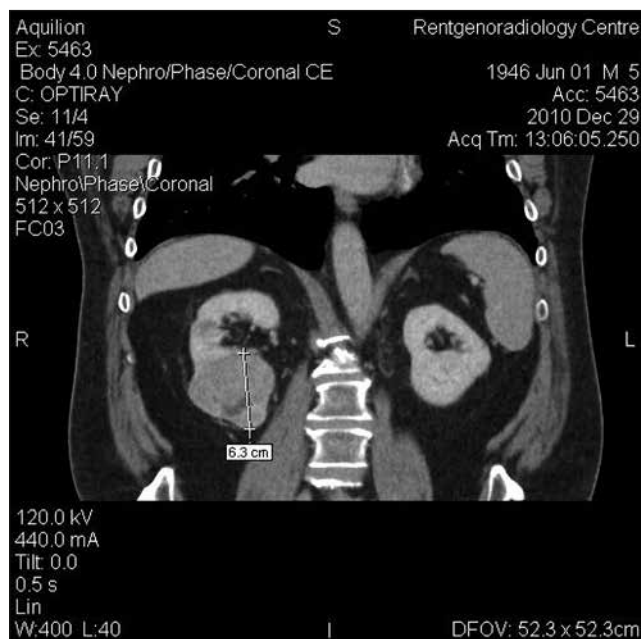


Рисунок 1. КТ картина до начала лечения

При проведении статической нефросцинтиграфии выявлено тяжелое нарушение выделительной функции обеих почек. Из сопутствующей патологии у больного — Гипертоническая болезнь 3 ст., тяжелая форма. Ожирение 3 ст.

Пациент консультирован терапевтом и анестезиологом, с учетом сопутствующей патологии принято решение о проведении инфузионной нефротропной терапии в плане предоперационной подготовки. Проведенное лечение эффекта не имело, в связи с этим от хирургического лечения было принято воздержаться.

11.04.2012 пациенту в ФГБУ РНЦРР Минздрава России, под местным обезболиванием проведена биопсия образования правой почки, морфологически: светлоклеточный, почечно-клеточный рак.

19.04.13 проведена паллиативная радиочастотная абляция опухоли правой почки. В последующем начата терапия препаратом пазопаниб 600 мг 1 раз в сутки.

В последующем наблюдался амбулаторно. Каждые 3 месяца проводилась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза, исследовалась функция почек, проводились клинически исследования крови и мочи.

Один раз в три месяца проводилось ЭКГ. Пациент опрашивался на наличие нежелательных явлений

Результаты

При проведении спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости у больного отмечена стабилизация процесса (рис.2).

Размеры опухоли варьировали в тех же размерах, что и до начала лечения.

При последующих исследованиях, вплоть до ноября 2014 года размеры опухоли правой почки 80x75x63 (рис.3).

По данным нефросцинтиграфии показатели выделительной функции почек не изменились. Консультирован терапевтом и кардиологом, хирургическое лечение только по жизненным показаниям. Учитывая эффективность проводимой терапии и отсутствие нежелательных явлений выше 1–2 ст., принято решение о продолжении проводимого лечения препарата пазопаниб в дозе 600 мг.

При анализе нежелательных явлений на 1 неделе приема препарата пазопаниб

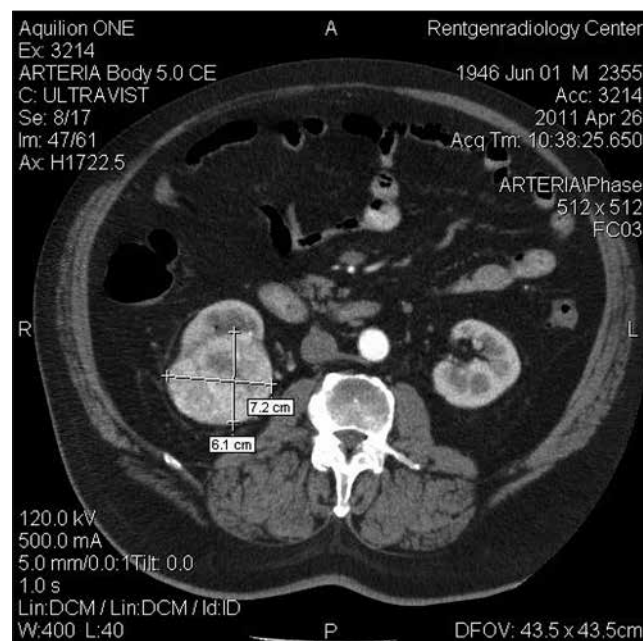
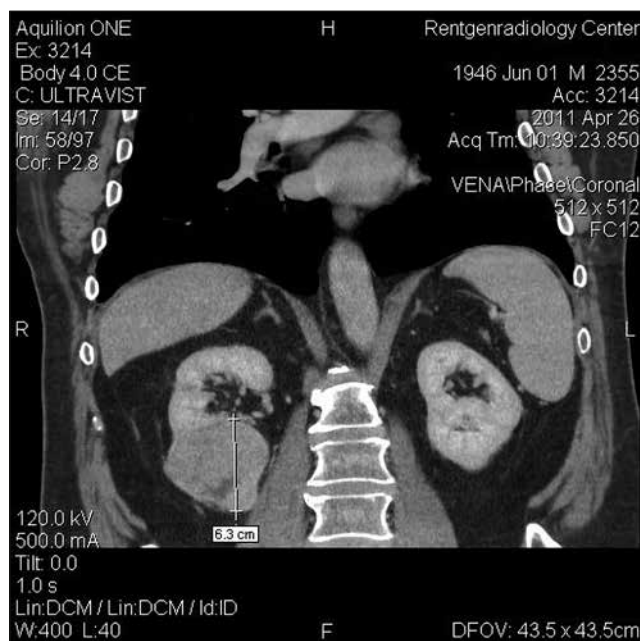


Рисунок 2. КТ картина в процессе лечения

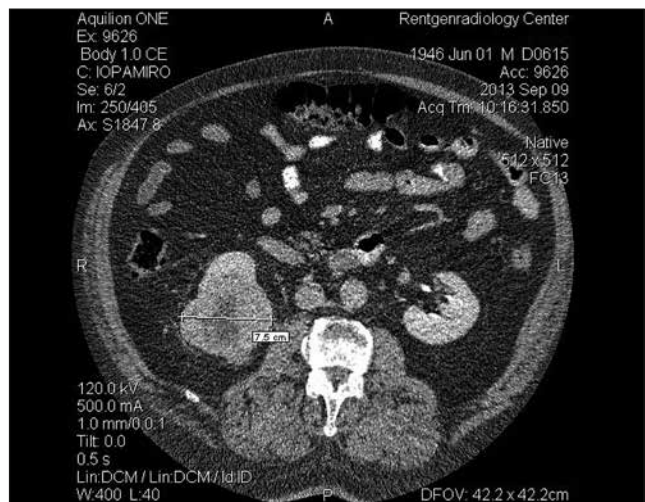
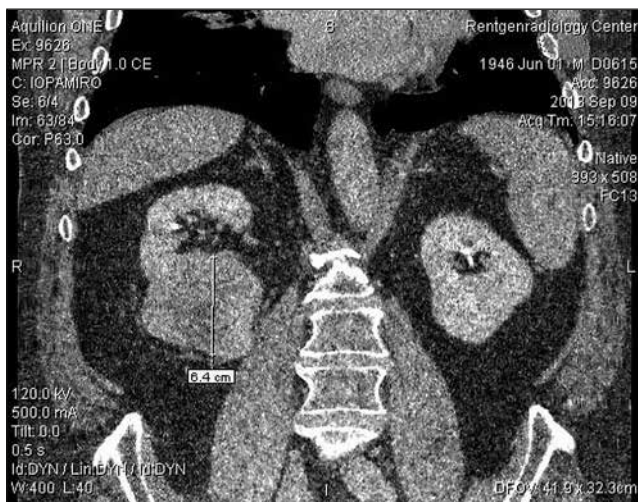


Рисунок 3. КТ картина в процессе лечения

у пациента отмечено повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., что купировано коррекцией гипотензивной терапии. На 4 неделе лечения отмечено обесцвечивание волосяного покрова. Из остальных нежелательных явлений у пациента наблюдается слабость, которая не превышает 1 степени.

Выводы

Таргетная терапия в настоящее время применяется широко и повсеместно, полученные результаты лечения показывают увеличение выживаемости без прогрессирования, что позволяет рекомендовать ее проведение больным даже с неоперабельным почечно-клеточным раком.

Литература

1. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2012 году, Москва, 2014 г.
2. В. А. Чубенко. Осложнения таргетной терапии RUSSCO, выпуск 9, 2012 г., стр. 3.
3. А. А. Клименко. Применение тирозинкиназных препаратов при лечении распространенного рака почки, TERRA MEDICA, № 3 (73) 2013, стр. 37–41.
4. Motzer R. J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17 (8):2530–40.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at physician_gls/PDF/kidney.pdf
6. Farrell M. A., Di Marco D. C. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors // AJR Amer. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 180. — P. 1509.
7. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48
8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiyak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061–8.
9. McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2010;28: Suppl: e15128. abstract.

References

1. Kaprin A.D., Starinskyj V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2012. Moscow. 2014.
2. Chubenko V.A. Targeted therapy complications. RUSSCO. 2012. i.9, p.3.
3. Klimenko A.A. Use of tyrosine kinase drugs in the treatment of advanced kidney cancer. TERRA MEDICA. 2013. no.3 (73). p.37–41.
4. Motzer R. J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17 (8):2530–40.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at physician_gls/PDF/kidney.pdf
6. Farrell M. A., Di Marco D. C. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors // AJR Amer. J. Roentgenol.— 2003.— Vol.180.— P.1509.
7. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48
8. 8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061–8.
9. 9. McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2010;28: Suppl: e15128. abstract.

Социально-экономические последствия смертности женщин от рака молочной железы в Узбекистане

Socio-economic consequences of female mortality from breast cancer in Uzbekistan

Цитирование: Khudaykulov A.T., Khudaykulov T.K. SOCIO-ECONOMIC EFFECTS OF MORTALITY AMONG WOMEN FROM BREAST CANCER IN UZBEKISTAN. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:53-56

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-53-56

ХУДАЙКУЛОВ А.Т., ХУДАЙКУЛОВ Т.К.

В работе проанализированы социально-экономические потери в результате смертности от РМЖ на основе таблиц дожития. За анализируемые годы (2005 и 2010 гг.) в динамике отмечается увеличение потерь человеко-лет жизни как общих, так и в трудоспособном возрасте и рост показателя экономического ущерба. По данным 2005 и 2010 гг. элиминационный резерв прироста средней продолжительности предстоящей жизни новорожденной девочки, при допущении, что все РМЖ удалось ликвидировать, среди женского населения составила бы 0,1 и 0,13 года.

Ключевые слова: рак молочной железы, смертность, социально-экономические последствия.

Контактная информация:

Худайкулов Атабек Тиллаевич — младший научный сотрудник Республиканского онкологического научного центра Республики Узбекистан

Худайкулов Тилла Курбанович — профессор кафедры детской хирургии и онкологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, e-mail: dr.tilla@yandex.ru

A. T. KHUDAYKULOV, T. K. KHUDAYKULOV

This paper analyzes the socio-economic losses due to mortality from breast cancer, based on life tables. During the analyzed years (2005 and 2010). There is an increase in the dynamics of the loss of man-years of life, both general and of working age and the growth rate of economic damage. According to 2005 and 2010. An elimination reserve growth of average life expectancy of a newborn girl on the assumption that all managed to eliminate breast cancer among the female population amounted to 0.1 and 0, 13 years old.

Key words: breast cancer, mortality, socio-economic losses.

Contacts:

A. T. Khudaykulov, T. K. Khudaykulov
Urgench branch of the Tashkent Medical Academy

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из актуальных проблем современной онкологии. В мире ежегодно регистрируется более 1,3 млн случаев заболевания. Заболеваемость РМЖ имеет тенденцию к росту как в экономически развитых (1,0–2,0% в год), так и развивающихся странах. В 2015 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,6 млн [2, 3, 4, 5].

В структуре онкологической смертности женщин в странах СНГ первое ранговое место занимает рак молочной железы. В 2012 году

смертность от РМЖ составляла в России — 17,1%, Беларуси — 16,0, Казахстане — 17,2%, Армении — 21,2% и Узбекистане — 20,4% [2].

По данным канцер-регистра Республиканского онкологического научного центра в Узбекистане в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований (ЗНО) наибольший удельный вес имеют РМЖ (20,4%). Далее в порядке убывания следуют новообразования шейки матки (13,1%), желудка (8,5%), яичников (5,4%), пищевода (5,1%), легких (4,1%), лимфомы (4,1%), губы, полости рта, глотки (3,3%), ЦНС (3,1%), прямой кишки (2,8%), костей и мягких тканей

(2,7%), кожи (2,5%), ободочной кишки (2,4%), лейкозы (2,4%), почки (1,9%), мочевого пузыря (0,85%), гортани (0,78%) [3].

Смертность от РМЖ значительно влияет на среднюю ожидаемую продолжительность жизни женского населения и имеет большое социально-экономическое значение. Ожидаемая продолжительность жизни является основным интегральным показателем, рекомендованным ВОЗ в качестве критерия состояния здоровья и уровня жизни населения того или иного региона.

Экономический ущерб от РМЖ состоит из следующих составляющих: прямые затраты на профилактику, медицинское обследование и лечение, реабилитацию и социальное обеспечение больных. Косвенные потери оцениваются недопроизведенным национальным доходом из-за нетрудоспособности или безвременной смерти больной [1].

Для выбора приоритетных направлений научных исследований и оптимального использования ресурсов здравоохранения большое значение приобретает определение социально-экономических потерь, связанных со смертностью от РМЖ.

Цель исследования

Оценить социально-экономические последствия смертности женщин от рака молочной железы в Узбекистане.

Материалы и методы

Социально экономические потери от РМЖ рассчитывали с учетом средней продолжительности предстоящей жизни женского населения, утраченного жизненного потенциала, а также преждевременной смертности. В расчетах косвенного ущерба использовалась методика, предложенная В. В. Двойриным и Е. М. Аксель (1990). Суть методики заключается в сопоставлении двух таблиц дожития, из которых одна рассчитана при обычных условиях, а вторая (гипотетическая) — при допущении, что данную форму опухоли удалось полностью или частично ликвидировать, оставив неизменными уровни смертности от всех остальных причин [1]. Рассчитывались

средняя продолжительность предстоящей жизни женского населения, элиминационный резерв, утраченный жизненный потенциал, величина условно невыработанного национального дохода. Для расчетов применены официальные данные канцер-регистра Республиканского онкологического научного центра и Государственного комитета по статистике о повозрастной численности населения республики, абсолютных количествах умерших от РМЖ и от всех причин, о размерах и динамике производства республиканского валового национального дохода, о количестве трудоспособного населения за 2005 и 2010 гг.

Результаты

В 2010 г. общие потери женского населения в связи со смертностью от РМЖ составили 12287 человеко-лет жизни (утраченный жизненный потенциал) и увеличились по сравнению с 2005 г. на 38,2%. Общие потери, связанные с преждевременной смертностью женщин от РМЖ, в расчете на 1000 населения также возросли и составили в 2010 г. — 1,1 (табл. 1).

В Республике среднее число потерянных лет жизни для одной умершей от РМЖ в 2010 г. составило 12,4 года (2005 г. — 11,6). Условное устранение РМЖ как причины смерти женского населения республики повысило бы среднюю продолжительность жизни новорожденной девочки, то есть элиминационный резерв (разность между фактической и гипотетической средней продолжительностью предстоящей жизни) на 0,1278 года (2005 г. — 0,091). В динамике отмечается и повышение потерянных человеко-лет жизни в трудоспособном возрасте с 1839 до 2398. В 2010 году утраченный жизненный потенциал трудоспособного женского населения республики в связи со смертностью от РМЖ увеличился на 30,3% по сравнению с 2005 годом. Потери человеко-лет жизни, связанные с преждевременной смертностью женщин в трудоспособном возрасте от РМЖ в расчете на 1000 населения также увеличились и составили в 2010 г. — 0,29 (в 2005 г. — 0,23). Стандартизованный по возрасту показатель утраченного жизненного потенциала в трудоспособном возрасте у женского населения республики увеличился с 0,23 до 0,33. Среднее количество недожитых лет в трудоспособном

Таблица 1. Оценка социально-экономического ущерба в республике в результате смертности от РМЖ в 2005 и 2010 гг.

Наименование показателя			2005 г.	2010 г.
Потери человеко-лет жизни:	А) общие:	Абсолютное число	8888,2	12287
		на 1000 населения	0,639	1,1
		Стандартизованный показатель	1,0967	0,8451
	В) в трудоспособном возрасте:	Абсолютное число	1839	2398
		на 1000 населения	0,23	0,29
		Стандартизованный показатель	0,212	0,33
Среднее число потерянных лет жизни одной умершей			11,558	12,36
Среднее число потерянных лет жизни одной умершей в трудоспособном возрасте			8,63	8,688
Прирост средней продолжительности предстоящей жизни новорожденной (годы)			0,091	0,1278
Прирост средней продолжительности предстоящего периода трудоспособности (годы)			0,018	0,024
Размер условно не произведенного национального дохода (в долларах США) с учетом объема валового национального дохода на душу населения в 2005 и 2010 годы			1011154	3512830

возрасте, в связи с преждевременной смертью одной больной от РМЖ, составляет 8,7 года (2005 г.— 8.63).

Условное устранение РМЖ как причины смерти женского населения республики в трудоспособном возрасте повысило бы элиминационный резерв, то есть среднюю продолжительность жизни новорожденной девочки на 0,024 года (2005 г.— 0,018).

Экономические потери, связанные с преждевременной смертью, определяются размером национального дохода, который могли бы произвести умершие лица до достижения ими пенсионного возраста, т.е. за предстоящий трудовой период. Условные экономические потери общества за счет смертей от РМЖ из-за не произведенного национального дохода в республике за 2005 и 2010 гг. составили 101115 и 3512830 долларов США, соответственно (нетто потери).

Вычисление экономического ущерба носит условный характер, тем не менее результаты количественной оценки потерь, связанных со смертностью от рака молочной железы, позволяют органам здравоохранения оценить си-

туацию и более целенаправленно направлять имеющиеся в распоряжении кадровые и материально-финансовые ресурсы.

Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что социально-экономические потери в связи со смертностью от РМЖ в динамике увеличиваются. Для оптимального использования ресурсов здравоохранения большое значение имеют разработка и совершенствование методики, позволяющей снижение смертности от РМЖ женского населения Республики Узбекистан.

Выводы

1. За анализируемые годы в динамике отмечается увеличение потерь человеко-лет жизни как общих, так и в трудоспособном возрасте и рост показателя социально-экономического ущерба.
2. Для снижения социально-экономических потерь необходимо усовершенствовать методы профилактики, раннего выявления и своевременного лечения РМЖ.

Литература

1. Аксель Е. М., Герасименко В. Н., Двойрин В. В. Социально-экономические аспекты противораковой борьбы. МЗ СССР. М.: 1990, 155 с.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Москва, 2014 г.

3. Наврузов С. Н., Ходжаев А. В., Худайкулов А. Т. Рак молочной железы. Проблемы ранней диагностики и профилактики. Методические рекомендации. Ташкент, 2013.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.— М., 2013,— 289 с.
5. Худайкулов Т. К., Худайкулов А. Т. Оценка факторов риска развития рака молочной железы у женщин, проживающих в экологически неблагоприятном регионе Южного приаралья в Хорезмской области. Поволжский онкологический вестник. Казань, 2013; 4:7–14.

References

1. Aksel E.M., Gerasimenko V.N., Dvoyrin V.V. Socio-economic aspects of cancer control. USSR Ministry of Healthcare Publ. Moscow. 1990. 155p.
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and the CIS in 2012. Moscow. 2014.
3. Navruzov S.N., Hodzhaev A.V., Khudaykulov A.T. Breast cancer. Problems of diagnostics and prevention. Practical guidelines. Tashkent. 2012.
4. Chissov V.I., Starinskyj V.V., Petrova G.V. Current status of oncological health service in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow. 2013. 289p.
5. Khudaykulov T.K., Khudaykulov A.T. Assessment of risk factors of breast cancer in women living in environmentally disadvantaged areas of the Southern Aral Sea area in the Khorezm region. Povolzhskiy onkologicheskij vestnik. [Volga Oncological Herald]. Kazan. 2013. 4:7–14.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

MALIGNANT
TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Российского общества клинической онкологии и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей. Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в списки цитирования Scopus и Medline.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала

<http://www.malignanttumours.org>

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала или по электронному адресу: editorial@oncoprogress.ru

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» ОАО Агентство «Роспечать» – **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.



Ф СП - 1

Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"
 Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ

«Злокачественные опухоли»
(наименование издания)

На газету журнал

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

Количество комплектов	
-----------------------	--

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

--	--	--	--	--	--	--

(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____

П В место литер

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

На газету журнал **«Злокачественные опухоли»**
(наименование издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	
	каталожная	руб.	коп.		
	переадресовки	руб.	коп.		

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Город		село		область		Район	
почтовый индекс						код улицы	улица
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.				