

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
для непрерывного последипломного образования

Современная Онкология

№ 3

том 20, 2018

Тема номера: Клиническая онкология



MEDIAMEDICA

Современная Онкология

2018, Том 20, №3

**SOVREMENNAYA ONCOLOGYA =
JOURNAL OF MODERN ONCOLOGY**

2018, Vol. 20, No. 3

Журнал кафедры онкологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ для непрерывного
последипломного образования

Журнал включен в перечень рецензируемых
научных изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (2011 г.)

«Объединённая редакция»

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1.

Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59

E-mail: or@hmpmp.ru

Сайт: hmpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А.Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А.Батова

Научный редактор издания
М.Б.Капелович

Научные редакторы:
Д.В.Волкова,
Е.В.Наумова, Д.А.Катаев

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л.Скоробогат

E-mail: tatiana@con-med.ru

Директор по рекламе:
Н.М.Сурова

Менеджеры по рекламе:
Т.А.Романовская, С.Ю.Шульгина,
А.С.Барина, Е.Д.Кандина, А.С.Спирина

Менеджер по работе с клиентами:
Н.А.Зуева
E-mail: nelly@con-med.ru

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Издатель: ИП Хабиб О.Н.

Адрес издателя:
119421, Москва, ул. Новаторов, 36, 3, 496

Адрес типографии:
107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

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

Рег. номер: ПИ №ФС77-63964

Общий тираж 5 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным
авторским договором. Информация на сайте www.hmpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2018 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поддубная И.В. (Москва)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

EDITOR-IN-CHIEF

Irina V.Poddubnaya, prof.
(Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Комарова Л.Е. (Москва)

Профессор, д.м.н.

EXECUTIVE SECRETARIES

Lyudmila E.Komarova, prof.
(Moscow, Russia)

Подвызников С.О. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey O.Podvyaznikov, prof.
(Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Горбунова В.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

Vera A.Gorbunova, prof.
(Moscow, Russia)

Важенин А.В. (Челябинск)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

Andrey V.Vazhenin, prof.
(Chelyabinsk, Russia)

Дворниченко В.В. (Иркутск)

Профессор, д.м.н.

Viktoriya V.Dvornichenko, prof.
(Irkutsk, Russia)

Жордания К.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Kirill I.Zhordaniya, prof.
(Moscow, Russia)

Кадагидзе З.Г. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Zaira G.Kadagidze, prof.
(Moscow, Russia)

Лазарев А.Ф. (Барнаул)

Профессор, д.м.н.

Aleksandr F.Lazarev, prof.
(Barnaul, Russia)

Моисеенко В.М. (Санкт-Петербург)

Профессор, д.м.н.

Vladimir M.Moiseyenko, prof.
(St.-Petersburg, Russia)

Переводчикова Н.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Nataliya I.Perevodchikova, prof.
(Moscow, Russia)

Поляков В.Г. (Москва)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

Vladimir G.Polyakov, prof.
(Moscow, Russia)

Хасанов Р.Ш. (Казань)

Чл.-кор. РАН, профессор,
д.м.н.

Rustem Sh.Khasanov, prof.
(Kazan, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Давыдов М.И. (Москва)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

Mikhail I.Davydov, prof.
(Moscow, Russia)

Алиев М.Д. (Москва)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

Mamed Dz.Aliev, prof.
(Moscow, Russia)

Ван де Вельде К. (Лейден, Нидерланды)

Профессор, д.м.н.

Cornelis J.H. van de Velde, prof.
(Leiden, Netherlands)

Гарин А.М. (Москва)

Академик РАЕН, профессор,
д.м.н.

Avgust M.Garin, prof.
(Moscow, Russia)

Диль В. (Берлин, Германия)

Профессор, д.м.н.

Volker Diehl, prof.
(Berlin, Germany)

Драйлинг М. (Мюнхен, Германия)

Профессор, д.м.н.

Martin H.Dreyling, prof.
(Munich, Germany)

Кавалли Ф. (Беллинзона, Швейцария)

Профессор, д.м.н.

Franco Cavalli, prof.
(Bellinzona, Switzerland)

Куфье Б. (Лион, Франция)

Профессор, д.м.н.

Bertrand Coiffier, prof.
(Lyon, France)

Кушлинский Н.Е. (Москва)

Чл.-кор. РАН, профессор,
д.м.н.

Nikolay E.Kushlinsky, prof.
(Moscow, Russia)

Личиницер М.Р. (Москва)

Академик РАН, профессор,
д.м.н.

Mikhail R.Lichinitser, prof.
(Moscow, Russia)

Лломбарт А. (Валенсия, Испания)

Профессор, д.м.н.

Antonio Llobart, prof.
(Valencia, Spain)

Тюляндин С.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey A.Tjulandin, prof.
(Moscow, Russia)

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Первый опыт иммунотерапии ипилимумабом в комбинации с химиотерапией мелкоклеточного рака легкого в российской популяции. Анализ объединенных данных двух центров, участвовавших в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CA 184-156
А.Е.Кузьминов, В.А.Горбунова, Е.В.Поддубская, С.Г.Багрова, М.П.Баранова, К.К.Лактионов

5

Эволюция взглядов на возможности лекарственной терапии в преодолении приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого
Е.В.Карбина, Л.Н.Любченко, А.Н.Гарунов

10

Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток
Е.В.Артамонова, Е.И.Коваленко, А.В.Снеговой, А.А.Аксарин, Т.А.Анциферова, А.В.Белоногов, Е.В.Билан, С.Н.Биленко, И.М.Варвус, Е.А.Горковенко, Р.Ф.Еникеев, А.М.Ермолаева, Л.В.Крамская, И.Б.Кононенко, А.П.Печень, С.З.Сафина, Т.В.Чуприянова, Г.Г.Чухуа, А.И.Шемякина, Е.В.Шикина

19

Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы
И.В.Колядина, И.В.Поддубная

26

Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага
М.А.Крыловецкая, И.Г.Комаров, Д.А.Карселадзе

30

Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации
С.Н.Михайлова, Г.Е.Заева, Т.Ф.Гавриленко, Ю.В.Синягина, А.П.Казанцев

35

Влияние на прогноз эстрогеновых рецепторов α в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого
Д.В.Новиков, Б.Е.Полоцкий, Т.А.Богущ, М.М.Давыдов, Б.Б.Ахмедов, Л.Е.Ротобельская

43

Клинические факторы прогноза при синхронном двустороннем раке почек
М.И.Комаров, В.Б.Матвеев, М.И.Волкова, И.Г.Комаров, В.А.Ридин

51

Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор
О.С.Белова, И.Г.Комаров

56

CLINICAL ONCOLOGY

The first experience of immunotherapy application of ipilimumab in combination with chemotherapy of small-cell lung cancer in the Russian population. Analysis of the combined data of two centers, participating in the multicenter randomized phase III study CA 184-156
A.E.Kuzminov, V.A.Gorbunova, E.V.Poddubskaya, S.G.Bagrova, M.P.Baranova, K.K.Laktionov

Clinical Trial

The evolution of views on the possibilities of drug therapy in overcoming acquired resistance not associated with T790M mutation to anti-EGFR drugs in non-small cell lung cancer
E.V.Karabina, L.N.Lubchenko, A.N.Garunov

Review

Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of BRCA mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients
E.V.Artamonova, E.I.Kovalenko, A.V.Snegovoy, A.A.Aksarin, T.A.Anciferova, A.V.Belonogov, E.V.Bilan, S.N.Bilenko, I.M.Varvus, E.A.Gorkovenko, R.F.Enikeev, A.M.Ermolaeva, L.V.Kramskaya, I.B.Kononenko, A.P.Pecheny, S.Z.Safina, T.V.Chupriyanova, G.G.Chuhua, A.I.Shemyakina, E.V.Shikina

Clinical Trial

The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer
I.V.Kolyadina, I.V.Poddubnaya

Review

Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary
M.A.Krylovetskaya, I.G.Komarov, D.A.Karseladze

Review

Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors
S.N.Mikhailova, G.E.Zaeva, T.F.Gavrilenko, Yu.V.Sinyagina, A.P.Kazantsev

Clinical Trial

The influence of estrogen receptors α on prognosis at patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment
D.V.Novikov, B.E.Polotskiy, T.A.Bogush, M.M.Davidov, B.B.Ahmedov, L.E.Rotobelskaya

Clinical Trial

Clinical prognostic factors of bilateral synchronous renal cancer
M.I.Komarov, V.B.Matveev, M.I.Volkova, I.G.Komarov, V.A.Ridin

Clinical Trial

Differential diagnosis of lung cancer and tuberculosis: review
O.S.Belova, I.G.Komarov

Review

Первый опыт иммунотерапии ипилимумабом в комбинации с химиотерапией мелкоклеточного рака легкого в российской популяции. Анализ объединенных данных двух центров, участвовавших в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CA 184-156

А.Е.Кузьминов^{✉1}, В.А.Горбунова¹, Е.В.Поддубская², С.Г.Багрова¹, М.П.Баранова³, К.К.Лактионов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]alexkouzminov@mail.ru

Введение. Пациенты с распространенным мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) имеют крайне плохой прогноз на фоне стандартной химиотерапии комбинацией этопозидом с препаратами платины. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы CA184-156 оценивались эффективность и безопасность ингибитора контрольных точек иммунитета ипилимумаба или плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины в качестве 1-й линии терапии диссеминированного МРЛ. В статье проанализированы результаты лечения больных распространенным МРЛ, участвовавших в международном многоцентровом исследовании III фазы CA184-156 в двух российских исследовательских центрах: отделение химиотерапии (33 пациента) и отделение диагностики (23 пациента) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Материалы и методы. Рандомизация пациентов проводилась в соотношении 1:1 в группы терапии этопозид + препарат платины (карбоплатин или цисплатин) + ипилимумаб и этопозид + препарат платины + плацебо. Ипилимумаб/плацебо вводился в дозе 10 мг/кг каждые 3 нед одновременно с 3 и 4-м курсами химиотерапии, очередные 2 введения ипилимумаба/плацебо проводились с интервалом в 3 нед. В дальнейшем при отсутствии прогрессирования проводилась поддерживающая терапия ипилимумабом/плацебо каждые 12 нед. Основными конечными точками исследования являлись оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Результаты. В исследовании CA184-156 медиана ВБП составила 4,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ 4,5–5,0) в группе химиотерапия + ипилимумаб и 4,4 мес (95% ДИ 4,4–4,6) в группе химиотерапия + плацебо. Различия статистически недостоверны. Анализ в подгруппе 56 больных наших центров показал схожие результаты медианы ВБП – 4,4 и 4,3 мес соответственно. В исследовании CA184-156 медиана ОВ составила 11 мес (95% ДИ 10,5–11,3) в группе химиотерапия + ипилимумаб и 10,9 мес (95% ДИ 10–11,5) в группе химиотерапия + плацебо. Различия статистически недостоверны. Анализ в подгруппе 56 больных наших центров показал следующие результаты медианы ОВ – 9,7 мес (95% ДИ 7,8–14) и 10,7 мес (95% ДИ 6,5–20,1) соответственно. В многофакторном анализе подтверждено значимое влияние на ВБП таких факторов, как общее состояние ECOG 1/2 и возраст, а на ОВ таких факторов, как общее состояние ECOG 1/2 и схема химиотерапии (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин). Непредвиденных нежелательных явлений в группе химиотерапии с ипилимумабом не отмечено.

Выводы. Добавление ипилимумаба к химиотерапии не способствовало увеличению ни ВБП, ни ОВ в сравнении с одной химиотерапией у больных распространенным МРЛ. Непредвиденных нежелательных явлений в группе химиотерапии с ипилимумабом не отмечено. Продолжается изучение эффективности ипилимумаба у больных диссеминированным МРЛ в комбинации с ингибитором PD1 ниволумабом. Результаты, полученные при анализе данных в подгруппах пациентов, участвовавших в исследовании на базе отделения химиотерапии (33 пациента) и отделения диагностики (23 пациента) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, соответствуют данным, полученным во всем многоцентровом исследовании CA184-156.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ипилимумаб.

Для цитирования: Кузьминов А.Е., Горбунова В.А., Поддубская Е.В. и др. Первый опыт иммунотерапии ипилимумабом в комбинации с химиотерапией мелкоклеточного рака легкого в российской популяции. Анализ объединенных данных двух центров, участвовавших в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CA 184-156. Современная Онкология. 2019; 20 (3): 5–9. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.5-9

Clinical Trial

The first experience of immunotherapy application of ipilimumab in combination with chemotherapy of small-cell lung cancer in the Russian population. Analysis of the combined data of two centers, participating in the multicenter randomized phase III study CA 184-156

A.E.Kuzminov¹✉, V.A.Gorbunova¹, E.V.Poddubskaya², S.G.Bagrova¹, M.P.Baranova³, K.K.Laktionov¹

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2.

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

✉alexkouzminov@mail.ru

Abstract

Introduction. Patients with advanced small cell lung cancer (SCLC) have an extremely poor prognosis on the background of standard chemotherapy combination of etoposide and platinum-based drugs. In a randomized, double-blind of CA184-156 phase III study, the efficacy and safety of ipilimumab (immune checkpoint inhibitor) or placebo in combination with etoposide and platinum drugs were evaluated as the first-line therapy of disseminated SCLC. The article deals with the results of treatment of patients with advanced SCLC, who participated in the international multicenter phase III study CA184-156 in two Russian Research Centers: the Department of chemotherapy (33 patients) and the Department of diagnostic (23 patients) N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Materials and methods. Randomization of patients was carried out in a ratio of 1:1 in the group of therapy: etoposide + platinum drug (carboplatin or cisplatin) + ipilimumab and etoposide + platinum drug + placebo. Ipilimumab/placebo was administered at a dose of 10 mg/kg every 3 weeks in parallel with the third and fourth cycles of chemotherapy, further two administrations of ipilimumab/placebo were performed at intervals of 3 weeks. Further, in the absence of progression, the maintenance therapy with ipilimumab/placebo was performed every 12 weeks. The main endpoints of the study were the assessment of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Results. In the study CA184-156, the median PFS was 4.6 months in the chemotherapy group with ipilimumab (95% CI 4.5–5.0) and 4.4 months in the chemotherapy group with placebo (95% CI 4.4–4.6). There were no statistically significant differences. The analysis of 56 patients in the subgroup in our centers showed similar findings of median PFS: 4.4 and 4.3 months, respectively. In the study CA184-156, the median OS was 11 months in the chemotherapy group with ipilimumab (95% CI 10.5–11.3) and 10.9 months in the chemotherapy group with placebo (95% CI 10–11.5). There were no statistically significant differences. The analysis of 56 patients in the subgroup in our centers showed the following results: median OS was 9.7 months (95% CI 7.8–14) and 10.7 months (95% CI 6.5–20.1), respectively.

The multifactorial analysis confirmed the significant effect of such factors as: ECOG 1/2 performance status and age on PFS, and ECOG 1/2 performance status and scheme of chemotherapy (etoposide + cisplatin/etoposide + carboplatin) on OS.

Unexpected adverse events in the group of chemotherapy with ipilimumab were not noted.

Conclusion. The addition of ipilimumab to chemotherapy did not contribute to an increase either in PFS or in OS in comparison with chemotherapy alone for advanced SCLC patients. Unexpected adverse events in the group of chemotherapy with ipilimumab were not noted. The study of the efficacy of ipilimumab in patients with disseminated SCLC in combination with PD1 inhibitors (nivolumab) is ongoing. The results obtained in the analysis of the data in the subgroups of patients, who participated in the study on the basis of the Department of chemotherapy (33 patients) and Department of diagnostic (23 patients) of N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation corresponded to the data received in the entire multicenter study CA184-156.

Key words: small cell lung cancer, ipilimumab.

For citation: Kuzminov A.E., Gorbunova V.A., Poddubskaya E.V. et al. The first experience of immunotherapy application of ipilimumab in combination with chemotherapy of small-cell lung cancer in the Russian population. Analysis of the combined data of two centers, participating in the multicenter randomized phase III study CA 184-156. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 20 (3): 5–9. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.5-9

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – крайне агрессивная опухоль, составляющая около 15% всех форм рака легкого [1]. При первичной диагностике 70% больных имеют распространенное заболевание [2, 3]. В данное время стандартом первой линии терапии диссеминированного МРЛ является комбинация этопозида с препаратами платины (карбоплатин или цисплатин) [4–7]. Однако, несмотря на высокие значения объективного эффекта (70–80%), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет лишь 4–5 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) – лишь 10–12 мес [3, 8, 9]. Многочисленные исследования с различными цитостатиками и таргетными препаратами не позволили улучшить результаты стандартной терапии МРЛ [3, 9, 10]. Таким образом, есть крайняя необходимость в более эффективной терапии.

Обоснованием для иммунотерапии при МРЛ являются наличие большого количества соматических мутаций [3, 11] и аутоиммунных паранеопластических синдромов [12, 13]. Предварительные исследования показали эффективность иммунотерапии при МРЛ [14–16]. Ипилимумаб – это полностью гуманизованное моноклональное антитело, реализующее свой эффект путем связывания с рецептором CTLA-4, таким образом активируя противоопухолевое действие Т-лимфоцитов. В исследовании II фазы была изучена эффективность ипилимумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в сравнении с паклитакселом и карбоплатином у больных диссеминированным МРЛ. Было получено достоверное увеличение ВБП в пользу ипилимумаба, но прирост в ОВ хотя и был значительным, но не достиг статистической достоверности – 12,9 мес в группе ипилимумаба с химиотерапией (ХТ) и 9,9 мес в группе ХТ [16]. Ре-

зультаты данного исследования способствовали продолжению изучения эффективности ипилимумаба в рамках III фазы в исследовании CA184-156.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с этопозидом и препаратами платины (цисплатин или карбоплатин) в сравнении с плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МРЛ. Основными критериями включения пациентов в данное исследование были диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с RECIST1.1), отсутствие в анамнезе аутоиммунных болезней, хорошее общее состояние больных (ECOG 0/1), отсутствие хронических воспалительных заболеваний. Основными конечными точками данного исследования являлась оценка ОВ и ВБП у больных диссеминированным МРЛ.

Анализ собственных данных проведен для оценки эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с ХТ в российской популяции, статистический анализ ВБП и ОВ проводился по методике Каплана–Майера, сравнение – по лог-ранк-тесту. Сравнение частот проводилось в соответствии с точным критерием Фишера. Прогностические факторы оценивались с помощью регрессионного анализа Кокса.

Материалы и методы

Больные диссеминированным МРЛ (56 человек) получили 4 курса лечения этопозидом 100 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3-й дни, карбоплатином AUC5 или цисплатином 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса ХТ. Во время 3 и 4-го курсов ХТ вводился ипилимумаб/плацебо внутривенно капельно в 3-й день курса в дозе 10 мг/кг. Затем следовали 5 и 6-й курсы лечения ипилимумабом/плацебо в монорежиме. При отсутствии прогрессирования болезни и удовлетворительной переносимости продолжались введения ипилимумаба/плацебо каждые 12 нед. Оценка эффекта проводилась каждые 2 курса лечения с помощью компьютерной томографии с внутривенным контрастированием.

Средний возраст составил 61 (38–79) год.

Распределение больных по стадиям TNM представлено в табл. 1.

У 20 (36%) больных стадия болезни оценивалась как T4N2-3Mx-1, 14 (25%) – T3N0-3M1 и 21 (37%) – T2Nx-3Mx-1. У 1 (2%) больного была медиастинальная форма рака легкого – TxN3M1.

Как видно из табл. 1, при диссеминированном МРЛ, как правило, отмечается массивное поражение регионарных лимфоузлов: у 25 (76%) больных степень поражения лимфоузлов оценивалась как N3 (Tx,2-3N3M1), 7 (21%) – N2 (T2-4N2M1) и лишь у 1 больного – как N1 (T3N1M1).

У 10 (18%) больных была периферическая локализация первичной опухоли, у 45 (80%) – центральная, медиастинальная форма – у 1 (2%) больного.

Общее состояние больных до лечения расценивалось как ECOG 0 у 32 (58%) больных и как ECOG 1 у 24 (42%) больных.

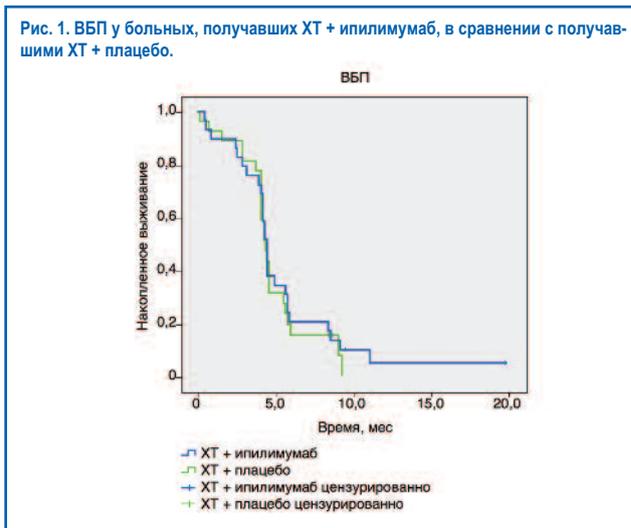
Среди больных 20 человек получили лечение этопозид + карбоплатин + ипилимумаб, 9 – этопозид + цисплатин + ипилимумаб, 21 – этопозид + карбоплатин + плацебо и 6 – этопозид + цисплатин + плацебо. Таким образом, 29 больных получили терапию ипилимумабом + ХТ и 27 – плацебо + ХТ.

Результаты

Частичный эффект достигнут у 20 (65%) из 29 больных, получавших ХТ с ипилимумабом, стабилизация – у 6 (20%) больных, у 3 (5%) больных эффект не был оценен. В группе больных, получавших ХТ с плацебо, частичный эффект также достигнут у 21 (76%) больного, стабилизация – 3 (12%), прогрессирование – 1 (4%) и эффект не оценен – 2 (8%). В группе ХТ + ипилимумаб медиана ВБП составила 4,4 мес (95% доверительный интервал – ДИ 4,1–4,7), а в группе ХТ + плацебо – 4,3 мес (95% ДИ 3,9–4,7); рис. 1.

В однофакторном анализе выявлено значимое влияние на ВБП таких факторов, как общее состояние ECOG 1/2 и схема ХТ (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин).

Рис. 1. ВБП у больных, получавших ХТ + ипилимумаб, в сравнении с получавшими ХТ + плацебо.



Стадия	Число больных
T2N1M1	3
T2N2M1	7
T2N2Mx	4
T2N3M1	5
T2N3Mx	2
T3N0M1	1
T3N1M1	2
T3N2M1	1
T3N3M1	10
T4N2M1	5
T4N2Mx	1
T4N3M1	14
TxN3M1	1

Фактор	Значимость
ECOG 1/ECOG 2	0,001
Возраст	0,028
Схема ХТ (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин)	0,092

Фактор	ВБП в общей группе (значение + 95% ДИ)
ECOG 1	4,5 (3,4–5,6)
ECOG 2	3,7 (2,6–4,8)
Возраст ≥55 лет	4,4 (4,1–4,7)
Возраст <55 лет	4,1 (3,9–4,3)

В многофакторном анализе подтверждено значимое влияние на ВБП таких факторов, как общее состояние ECOG 1/2 и возраст (табл. 2). Отрицательное влияние на ВБП оказывали общее состояние ECOG 2 и возраст меньше 55 лет. Другие факторы, такие как лейкоцитоз, тромбоцитоз, центральная/периферическая опухоль, значимого влияния на ВБП не оказывали.

В табл. 3 приведены медианы ВБП в подгруппах в зависимости от значимых прогностических факторов.

При этом при анализе у больных, получавших ипилимумаб, значимое влияние на ВБП оказывало

Таблица 4. Значимость влияния различных факторов на ВБП в группе плацебо

Фактор	Значимость
ЕСОГ 1/ЕСОГ 2	0,003
Возраст	0,004
Схема ХТ (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин)	0,039

Таблица 5. Значимость влияния различных факторов на ОВ в общей группе

Фактор	Значимость
ЕСОГ 1/ЕСОГ 2	0,003
Схема ХТ (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин)	0,032

Таблица 6. Медианы ОВ в подгруппах

Фактор	Медиана ОВ в общей группе (значение + 95% ДИ)
ЕСОГ 1	12,3 (5,4–19,2)
ЕСОГ 2	7,5 (5,1–9,9)
Схема этопозид + цисплатин	11,3 (3,2–19,4)
Схема этопозид + карбоплатин	9,3 (7,1–11,5)

только состояние ECOG ($p=0,03$), а у больных, получавших плацебо, значимое влияние на ВБП оказывали состояние ECOG, возраст и схема ХТ (табл. 4).

Что касается ОВ, то в группе ХТ + ипилимумаб медиана составила 9,7 мес (95% ДИ 7,6–11,8), а в группе ХТ + плацебо – 10,7 мес (95% ДИ 8,5–12,9), различие статистически недостоверно (рис. 2).

В многофакторном анализе подтверждено значимое влияние на ОВ таких факторов, как общее состояние ECOG 1/2 и схема ХТ (этопозид + цисплатин/этопозид + карбоплатин); табл. 5. Отрицательное влияние на ОВ оказывали общее состояние ECOG 2 и ХТ этопозид + карбоплатин. Другие факторы, такие как лейкоцитоз, тромбоцитоз, возраст и центральная/периферическая опухоль, значимого влияния на ОВ не оказывали.

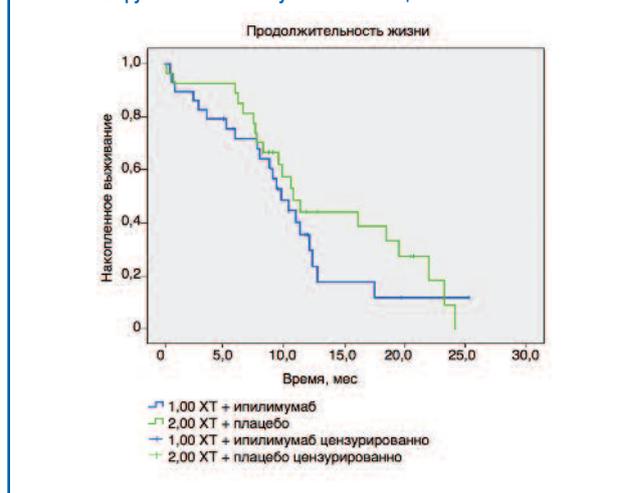
В табл. 6 приведены медианы ОВ в подгруппах в зависимости от значимых прогностических факторов.

При этом при анализе в подгруппах у больных, получавших ипилимумаб, и плацебо, значимое влияние на ОВ оказывало только состояние ECOG ($p=0,02$).

Попытки выявить предикторы эффективности ипилимумаба у больных МРЛ не привели к успеху.

Что касается переносимости ипилимумаба в сочетании с ХТ у больных МРЛ в российской популяции, то иммуноопо-

Рис. 2. ОВ в группах ХТ + ипилимумаб и ХТ + плацебо.



средованные побочные явления отмечены у 10 (34%) больных из 29 получавших ипилимумаб. Степень выраженности была разной. Так, у 2 больных развился тяжелый энтероколит 4-й степени, приведший к смерти одной больной. Таким образом, частота непереносимой токсичности в группе больных, получавших ипилимумаб, составила 3%. Другими иммуноопосредованными реакциями были слабость 3–4-й степени у 4 (13%) больных, диарея 2-й степени – 2 (7%), гипотиреоз – 3 (10%) и гипертиреоз – 1 (3%).

Заключение

В исследовании SA184-156 медиана ВБП составила 4,6 мес (95% ДИ 4,5–5) в группе ХТ + ипилимумаб и 4,4 мес (95% ДИ 4,4–4,6) в группе ХТ + плацебо. Различия статистически недостоверны. Анализ в подгруппе 33 больных нашего центра показал схожие результаты медианы безрецидивной выживаемости – 4,4 и 4,5 мес соответственно.

В исследовании SA184-156 медиана ОВ составила 11 мес (95% ДИ 10,5–11,3) в группе ХТ + ипилимумаб и 10,9 мес (95% ДИ 10–11,5) в группе ХТ + плацебо. Различия статистически недостоверны. Анализ в подгруппе 33 больных нашего центра показал следующие результаты медианы ОВ – 10,9 мес (95% ДИ 7,8–14) и 13,3 мес (95% ДИ 6,5–20,1) соответственно.

Анализ в подгруппах, проведенный на всей группе пациентов в исследовании SA184-156, не выявил достоверного преимуществ ипилимумаба над плацебо в зависимости от возраста, пола, расы, статуса ECOG, терапии цисплатином или карбоплатином, наличия метастатического поражения головного мозга.

Литература/References

- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1367–80.
- Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741–55.
- Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 2015; 121: 664–72.
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282–91.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology: Small cell lung cancer (version 1). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
- Frub M, De Ruysscher D, Popat S et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi99–vi105.
- Lebeau B, Chabstang C, Allard P et al. Six vs twelve cycles for complete responders to chemotherapy in small cell lung cancer: Definitive results of a randomized clinical trial – The “Petites Cellules” Group. *Eur Respir J* 1992; 5: 286–90.
- Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – A phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114–22.
- Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW et al. Small cell lung cancer: Have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–104.
- Oze I, Hotta K, Kiura K et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: Disappointing results. *PLoS One* 2009; 4: e7835.
- Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1104–10.
- Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4529–36.
- Koyama K, Kagamu H, Miura S et al. Reciprocal CD4+ T-cell balance of effector CD62Llow CD4+ and CD62Lhigh CD25+ CD4+ regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6770–9.

14. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 10.1016/S1470-2045(16)30098-5 [Epub ahead of print on June 3, 2016]
15. Ott PA, Elez Fernandez ME, Hirt S et al. Pembrolizumab for extensive-stage SCLC: Efficacy and relationship with PD-L1 expression. Presented at the 16th World Conference on Lung Cancer, Denver, CO, September 6–9, 2015 (Abstr. 3285).
16. Reck M, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 75–83.

Сведения об авторах

Кузьминов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния клинических биотехнологий НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: alexkouzminov@mail.ru

Горбунова Вера Андреевна – проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Поддубская Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. персонализированной онкологии Клиники персонализированной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Багрова Светлана Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Баранова Мадина Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием клинических биотехнологий НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Эволюция взглядов на возможности лекарственной терапии в преодолении приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого

Е.В.Карабина^{✉1}, Л.Н.Любченко^{2,3}, А.Н.Гарунов¹

¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер». 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 1Б;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉kev-251@yandex.ru

Понимание механизмов приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Перспективы лечебных стратегий пациентов с НМРЛ и наличием приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме. В данной статье описаны современные представления о механизмах приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, не связанной с мутацией T790M, изложена эволюция взглядов на лечение НМРЛ, прогрессирующего на фоне этой группы препаратов. Также рассмотрены возможности эффективного использования таргетной терапии и различных комбинаций противоопухолевых агентов в подобных случаях. Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся результатах исследований и умении грамотного использования описанных опций в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: приобретенная резистентность, рецептор эпидермального фактора роста, немелкоклеточный рак легкого, тирозинкиназные ингибиторы EGFR, EGFR-активирующие мутации, T790M.

Для цитирования: Карабина Е.В., Любченко Л.Н., Гарунов А.Н. Эволюция взглядов на возможности лекарственной терапии в преодолении приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, к анти-EGFR-препаратам при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 10–18. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.10-18

Review

The evolution of views on the possibilities of drug therapy in overcoming acquired resistance not associated with T790M mutation to anti-EGFR drugs in non-small cell lung cancer

Е.В.Карабина^{✉1}, Л.Н.Любченко^{2,3}, А.Н.Гарунов¹

¹Tula Regional Oncology Center. 300053, Russian Federation, Tula, ul. Yablochkova, d. 1B;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

✉kev-251@yandex.ru

Abstract

Understanding the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors is important for clinicians from the perspective of the possibility of forming more effective options for the second and subsequent treatment of non-small cell lung cancer. The prospects of treatment strategies for patients with non-small cell lung cancer featuring the acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors, not associated with the T790M mutation, are quite vast from a scientific point of view, but in routine clinical practice they are not yet available in full. This article describes the current understanding of the mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors not associated with the mutation of T790M, the evolution of views concerning the treatment of non-small cell lung cancer, progressing in the course of the treatment by this group of drugs. The possibilities of effective use of targeted therapy and various combinations of antitumor agents in such cases are also considered. Taking into account the diversity of unresolved issues and directions of further scientific research, we should not forget about the available research results and the ability to use the described options in routine clinical practice in a proper way.

Key words: acquired resistance, epidermal growth factor receptor, non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, EGFR-activating mutations, T790M.

For citation: Karabina E.V., Lubchenko L.N., Garunov A.N. The evolution of views on the possibilities of drug therapy in overcoming acquired resistance not associated with T790M mutation to anti-EGFR drugs in NSCLC. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 10–18. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.10-18

Наблюдая принципиальные изменения в лечении метастатического и местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), трудно не признать успех молекулярно-направленной терапии в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций [1–3]. К сожалению, все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I и II поколений, демонстрируют прогрессирование заболевания. У пациентов, получающих терапию данной группой препаратов, через 8–14,7 мес неизбежно развивается резистентность [4, 5, 9, 10, 19, 20, 77–82], возникновение которой связывают с модификацией гена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR) в процессе лечения ИТК, включением обходных сигнальных путей и активацией звеньев нижележащих сигнальных путей, а также с трансформацией фенотипа опухоли [11]. Чуть раньше У.НА и соавт. среди других механизмов, обуславливающих приобретенную резистентность к ИТК и не связанных с мутацией T790M, указывали на мелкоклеточную гистологическую трансформацию, MET- и HER2-амплификацию [7]. Приблизительно у 1/3 больных причина развития лекарственной резистентности остается неизвестной [51]. Разработанные D.Jackman и соавт. детальные критерии оценки приобретенной или вторичной резистентности к ИТК включают следующие позиции: предшествующая терапия ИТК в монорежиме; прогрессирование процесса в ходе продолжавшейся в течение последних 30 дней монотерапии ИТК; отсутствие промежуточной лекарственной терапии после окончания приема ИТК и перед началом последующего лечения; наличие мутации гена EGFR, предсказывающей чувствительность к ИТК, или клинический эффект на фоне проведенного лечения, который может быть расценен как полный, частичный ответ или длительная стабилизация на протяжении 6 мес и более [12].

Наиболее изученный и частый механизм формирования приобретенной резистентности – появление мутации T790M в 20-м экзоне гена EGFR, на которую приходится от 52 до 63% всех случаев вторичной резистентности [7, 13–16]. В некоторых работах упоминается более широкий интервал частоты встречаемости мутации T790M [17, 52]. С.Yun и соавт. полагают, что мутация T790M повышает аффинитет рецептора EGF к аденозинтрифосфату [21]. Ряд исследователей считают, что T790M не дает ИТК EGFR связаться с рецептором EGF, так как происходит замена треонина на метионин в положении 790. Более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу препарата к участку связывания аденозинтрифосфата, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR [22, 23].

Примерно у 3–10% больных происходит трансформация НМРЛ в мелкоклеточный гистологический вариант, что обуславливает развитие приобретенной резистентности к ИТК EGFR [7, 17]. Трансформированные опухоли демонстрируют молекулярные профили, аналогичные классической мелкоклеточной карциноме, такие как потеря RB-активности [84, 85] и TP53-активности [85]. При этом сохраняется оригинальная EGFR-мутация, а EGFR-экспрессия резко снижается [17, 84], что обуславливает прекращение стимулирующих EGFR-сигналов в трансформированных клетках [84]. Видимо, поэтому стандартные режимы платиносодержащей химиотерапии обладают высокой эффективностью в описанной ситуации, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию гена EGFR [17].

Не меньший интерес к потере чувствительности опухолевых клеток на фоне проводимой терапии ИТК после объективного ответа или длительной стабилизации заболевания вызывает механизм включения обходных (MET, FGFR, HER2, HER3, IGF-1R, AXL) и нижележащих сигнальных путей (RAS, RAF, MEK, ERK; PI3K, AKT, mTOR) [53]. Активация внутриклеточных сигналов в обход заблокированного рецептора EGFR (например, путем амплификации MET, MAPK или HER2), встречающаяся с частотой 5–12%, может развиваться как совместно, так и независимо от статуса мутации T790M [17]. В более поздних работах указывалась 20% частота встречаемости усиления активности гена MET, лежащего в основе

приобретенной резистентности к ИТК [61, 62]. По данным G.Scagliotti и соавт. при EGFR-мутированном НМРЛ тирозинкиназный рецептор MET экспрессируется с частотой от 25 до 75% случаев и представляет механизм приобретенной резистентности к EGFR-ингибиторам [37]. Гетеродимеризация MET с ErbB3 приводит к активации сигнального пути PI3K/AKT, что, в свою очередь, стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [17]. Активация сигнального пути рецептора IGF-1 и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона KDM5A обуславливает обратимую резистентность к ИТК, что было определено S.Sharma и соавт. у ограниченной субпопуляции больных с EGFR-позитивным НМРЛ [56].

HER2-гиперэкспрессия и HER2-амплификация обнаруживаются в пределах 17% опухолевых биоптатов пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, у которых развилась резистентность к ИТК [7, 41]. Однако в общей популяции при раке легкого M.Kris и соавт. отмечают более редкую частоту встречаемости HER2-мутаций в качестве онкогенных драйверов, не превышающую 3% [42]. В противоположность раку молочной железы и раку желудка HER2-гиперэкспрессия при НМРЛ не всегда соотносится с HER2-амплификацией, в то время как амплификации и HER2-мутации в целом не являются взаимоисключающими [43]. Механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае MET-амплификации, за счет активации других сигнальных путей [55].

Одним из вариантов развития резистентности к ИТК остается запуск нижележащих сигнальных каскадов, поддерживающих пролиферацию клеток (RAS-RAF-MEK-ERK) [17]. Мутация BRAF, встречающаяся с частотой около 1–2%, способна активировать данный путь и служить причиной вторичной резистентности [17, 57]. Возникновение мутации в нижележащих сигнальных путях поддерживает пролиферативный потенциал клетки даже при заблокированном и неактивном рецепторе [17]. Амплификация MAPK1 впервые была идентифицирована D.Egan и соавт. в опухоли больного с приобретенной резистентностью к эрлотинибу [54]. Активированный сигнальный каскад PI3K-AKT-mTOR, возникающий вследствие мутации PI3KCA, также ответственен за формирование вторичной резистентности [17, 57].

Среди редких механизмов приобретенной резистентности встречается активация сигнальных путей через рецепторы FGFR1, 2, 3, AXL, NF-κB [57–60]. Одним из важных регуляторов транскрипции генов, регулирующих клеточную пролиферацию и рост опухолевых клеток, является активация сигнального пути через рецептор NF-κB, которая ведет к формированию устойчивости к ИТК EGFR [60]. Не менее важную роль в канцерогенезе имеет рецептор тирозинкиназы AXL, который ответственен за пролиферацию, миграцию и инвазию. Активация AXL-сигнального пути осуществляется путем гиперэкспрессии AXL или за счет его лиганда GAS6. Была обнаружена корреляция между экспрессией AXL и виментином, маркером эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) на клеточных линиях НМРЛ, резистентных к ИТК EGFR. В одном из исследований в 20% образцов опухолевой ткани пациентов, резистентных к ИТК, обнаружены активация AXL, GAS6 и виментина [58, 59].

Не менее интересным представляется феномен ЭМТ, заключающийся в фенотипическом изменении клеток, которое сопровождается потерей эпителиальных маркеров и приростом мезенхимальных маркеров [63]. Данная трансформация встречается редко, не более чем в 1–2% случаев [17, 58, 83]. В ряде работ было продемонстрировано то, что ЭМТ приводит к повышенной подвижности, инвазии и резистентности *in vitro* к ИТК EGFR [64–66]. J.Vuonato и соавт. показали эффективность применения ингибиторов ERK1/2 с целью предупреждения ЭМТ в опухолевых клетках и повышения их чувствительности к ИТК EGFR [67]. Ингибирование MEK1/2 (MAPKK1/2) приводило к повышению и сохранению в клетках НМРЛ эпителиального фенотипа, несмотря на экзогенную стимуляцию фактором роста опухоли [67].

Понимание механизмов резистентности к ИТК важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций 2-й и последующих линий терапии НМРЛ [24]. Перспективы лечебных стратегий пациентов НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК, не связан-

ной с мутацией T790M и трансформацией фенотипа опухоли, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме.

Задача преодоления резистентности к ИТК перед клиницистами стоит давно, и способы ее решения с исторических позиций представляют сложные пути от комбинированного применения ИТК и химиотерапии до создания новых противоопухолевых агентов. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы IMPRESS, в котором сравнивались результаты применения только химиотерапии и химиотерапии в сочетании с ИТК EGFR после прогрессирования НМРЛ на терапии ИТК EGFR, было продемонстрировано отсутствие преимуществ комбинации гефитиниба с химиотерапией по сравнению только с химиотерапией в общей популяции [68]. При оценке показателя общей выживаемости (ОВ) в зависимости от статуса мутации T790M сделан вывод о том, что продолжение терапии ИТК совместно с химиотерапией нецелесообразно [68]. Более ранние исследования одновременной комбинированной терапии также показали отсутствие улучшения опухолевого ответа и выживаемости [69–72]. Высказывались предположения об антагонистичном действии указанных агентов, в основе которых лежало объяснение, связанное с блокадой разных фаз клеточного цикла. ИТК EGFR вызывают арест в фазе G1 (пресинтетическая фаза) клеточного цикла, уменьшая тем самым пролиферативную активность опухолевых клеток и пул субстрата, который должен перейти в следующую фазу S₀, лишая тем самым препараты платины точки приложения и обуславливая снижение эффективности химиотерапии. Однополярность данной теории не применима к сложным механизмам динамичной поликлональности опухоли и ее метастатических очагов. Тем не менее следует акцентировать внимание на том, что в качестве комбинаторного партнера цитостатика для препаратов платины во многих исследованиях применялся пеметрексед как наиболее эффективный химиотерапевтический агент. Его эффективность связана с более низким уровнем экспрессии тимидилатсинтетазы в EGFR+ опухолях по сравнению с «диким» типом аденокарциномы [75, 76]. Именно эта особенность делает оправданным назначение пеметрекседа опцией выбора при опухолевой прогрессии на фоне ИТК EGFR, не связанной с мутацией T790M.

Несмотря на разнообразие генетических основ развития приобретенной резистентности к ИТК EGFR, исследования последних 10 лет выявили обратимый эпигенетический механизм лекарственной устойчивости. У некоторых больных НМРЛ повторное назначение ИТК EGFR, отмененных вследствие развившейся приобретенной резистентности, спустя определенный период времени может вновь оказаться эффективным. Кроме того, существует небольшая доля устойчивых к ИТК EGFR опухолей, в которых отсутствуют какие-либо известные генетические повреждения. Ряд исследователей делают вывод о том, что опухолевой популяции клеток присущи не только генетическая, но и эпигенетическая гетерогенность [73, 74].

Факт того, что все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ИТК I поколения, демонстрируют прогрессирование заболевания, предопределил идею создания селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB II поколения, блокирующего передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Необратимое ингибирование мутированного рецептора и широкий спектр активности, включающий способность ИТК II поколения афатиниба блокировать HER2, а также, возможно, неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы позволяли предполагать улучшение результатов лечения, большую эффективность за счет усиления ингибирования сигнальных путей EGFR и более длительное сохранение эффекта по сравнению с ИТК I поколения у больных EGFR-мутированным НМРЛ [25, 26]. Кроме того, в ряде работ указывалось на вовлечение рецепторов ErbB2 и ErbB3 в формирование приобретенной резистентности к I поколению ИТК, сигнальные пути которых ингибируются афатинибом [18–20].

Несколько преclinical исследований демонстрировало эффективность афатиниба при наличии мутации T790M [27, 25], что явилось основанием для проведения исследования LUX-Lung 1: применение афатиниба при прогрессировании аденокарциномы легкого после 1 или 2-й линии химиотерапии и спустя 12 нед и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом. Оказалось, что добавление афатиниба к симптоматическому лечению не улучшило ОВ, а значительно повысило показатель выживаемости без прогрессирования – ВВП (относительный риск – ОР 0,38) и на 2 мес увеличило медиану ВВП [29]. В дальнейшем стартовало еще одно исследование, посвященное изучению эффективности и токсичности афатиниба при НМРЛ с мутациями EGFR, или в качестве 1-й линии, или после 1-й линии химиотерапии (LUX-Lung 2) [30]. В данной работе отмечены более длительные ремиссии и стабилизации у больных, получавших ИТК, в отличие от пациентов, которым применялась химиотерапия. После того как процесс начинал прогрессировать, у них наблюдался положительный ответ на терапию тем же или другим препаратом, что указывало на сохраняющуюся зависимость от мутации EGFR [30]. Именно поэтому идея применения афатиниба после гефитиниба или эрлотиниба на протяжении длительного времени представляла научно-практический интерес. В исследовании II фазы LUX lung 4 (I/II фаза – афатиниб при НМРЛ после прогрессирования на ИТК) афатиниб применяли у пациентов японской популяции, заболевание которых прогрессировало спустя 12 нед и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом или их комбинацией. В ходе работы оценили результаты 61 больного. У 5 (8,2%) пациентов был достигнут подтвержденный общий эффект (частичный ответ) и у 35 (57,4%) – стабилизация процесса по крайней мере на 6 нед. Клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) составила 65,6% случаев и была отмечена у 40 больных. Большинство эффектов возникло в течение 8 нед терапии афатинибом. В среднем ответ на лечение был получен на 24,4 нед. Показано, что с приемом афатиниба связано уменьшение таргетных опухолевых очагов у 79% больных, а у 16% – более чем на 30%. Однако уменьшение размеров очагов продолжалось не более 4 нед у 4 из 9 пациентов. Медиана ВВП – 4,4 мес. Медиана ОВ – 19 мес [28].

С целью оценки преимущества продолжения терапии ИТК EGFR после прогрессирования заболевания было инициировано проспективное исследование III фазы LUX-Lung 5, которое состояло из 2 частей. В часть А вошли пациенты, получившие одну линию химиотерапии и более и имевшие прогрессирование заболевания после 12 нед и более успешного получения эрлотиниба/гефитиниба. Все пациенты данной группы исследования получали афатиниб в монорегиме (50 мг ежедневно). В части В проводилось сравнение между афатинибом и паклитакселом против химиопрепарата в монорегиме у больных с прогрессированием заболевания спустя 12 нед и более успешной терапии афатинибом в качестве 3-й и более линии химиотерапии. Выбор паклитаксела для комбинации с афатинибом был основан на данных доклинических исследований [31]. В связи с отсутствием прогностического маркера, свидетельствующего о клинической эффективности афатиниба в 3-й и более линии терапии, основным критерием для участия в исследовании стала длительность монотерапии афатинибом 12 нед и более, которая позволяла бы контролировать заболевание. Все больные, вошедшие в исследование LUX-Lung 5, имели IIIb или IV стадию НМРЛ с прогрессированием заболевания после 1-й линии химиотерапии и более (с включением платины и пеметрекседа) и эрлотиниба/гефитиниба после 12 нед лечения и более [31]. Помимо этого пациенты должны были получать афатиниб в монорегиме с клиническим эффектом, продолжающимся 12 нед и более (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания), с последующим прогрессированием болезни. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, 1-я из которых получала афатиниб (40 мг один раз в день ежедневно) и паклитаксел (80 мг/м² внутривенно капельно еженедельно), а 2-я – выбранный на усмотрение исследователя химиопрепарат в монорегиме. При рандомизации учитывались про-

должительность терапии gefитинибом/афатинибом (6 мес и более или 6 мес и менее) и пол пациента. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основным критерием эффективности были показатели ВВП, частоты объективного ответа (ЧОО), ОВ и токсичность. Получили афатиниб в монорежиме (часть А) 1154 пациента, 202 из них с клиническим эффектом, продолжавшимся не менее 12 нед, были рандомизированы в часть В исследования (134 получали афатиниб + паклитаксел и 68 – химиотерапию в монорежиме). По результатам данного анализа медиана ВВП в группе больных, применявших афатиниб с паклитаксолом, была значительно выше, чем в группе находившихся только на химиотерапии (5,6 и 2,8 мес соответственно; ОР 0,60; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,85; $p=0,003$). В зависимости от того, какой препарат получали пациенты из 2-й группы (паклитаксел, пеметрексед или другой цитотоксический препарат), медиана ВВП составила 3,8 ($n=21$), 2,9 ($n=16$) и 2,1 ($n=23$) мес соответственно. Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших афатиниб с паклитаксолом (32,1 и 13,2% соответственно; ОР 3,41; 95% ДИ 1,41–6,79; $p=0,005$). Разницы в показателе ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было (12,2 и 12,2 мес соответственно, ОР 1,00; 95% ДИ 0,70–1,43; $p=0,994$). Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей афатиниб с паклитаксолом, составила 133 дня, тогда как в контрольной группе – 51 день. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени чаще встречались в группе получавших 2 препарата (48,5 и 30% соответственно). Из НЯ в 1-й группе чаще всего наблюдались диарея (53,8%), алопеция (32,6%), астения (27,3%), снижение аппетита (22%) и кожная сыпь (20,5%). Частота встречаемости периферической нейропатии между группами больных, получавших 2 препарата и 1 препарат, составила 9,1 и 8,3% соответственно. Профиль безопасности препаратов соотносился с изученным ранее. Авторы исследования сделали вывод о том, что комбинация афатиниба с паклитаксолом по сравнению с химиотерапией в монорежиме увеличивает показатели ВВП и ЧОО у больных с развившейся резистентностью на терапии эрлотинибом/гефитинибом и прогрессированием заболевания на афатинибе после зарегистрированного ранее клинического эффекта [34].

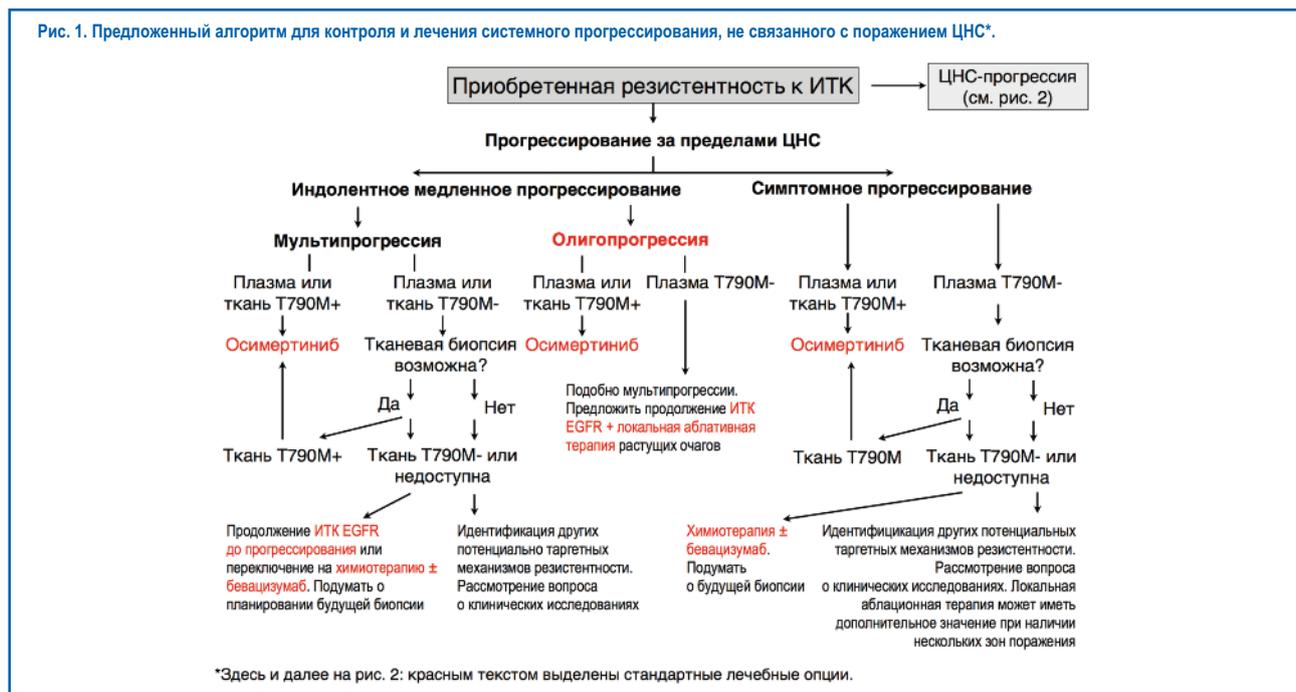
Что касается монотерапии афатинибом, то он показал скромную активность у пациентов с приобретенной резистентностью к обратимым ИТК I поколения [28, 32, 33]. Результаты более поздней работы, проведенной S.Wu и соавт., свидетельствуют о том, что появление приобретенной резистентности, связанной с мутацией T790M, распространено как у больных, получавших лечение афатинибом, так и у пациентов, лечившихся эрлотинибом или gefитинибом [35]. В этом аспекте достаточно интересным представляется многоцентровое одногрупповое исследование II фазы, посвященное изучению комбинации афатиниба и бевацизумаба после формирования приобретенной резистентности к ИТК при EGFR-мутированном НМРЛ [36]. На этапе преклинических работ было предположено, что добавление бевацизумаба к ИТК может способствовать преодолению приобретенной резистентности, и бевацизумаб продемонстрировал синергистические эффекты с афатинибом в ИТК-резистентных ксенографтных моделях. В упомянутое исследование [36] были включены пациенты с EGFR-мутированным НМРЛ после развития приобретенной резистентности на любой линии, с ECOG 0–2. Выполнялась робиопсия с целью выяснения статуса T790M после развития приобретенной резистентности. Афатиниб назначался в дозе 30 мг и бевацизумаб – из расчета 15 мг/кг один раз в 3 нед до прогрессирования. В интервал с октября 2014 по сентябрь 2016 г. были включены 33 подходящих пациента. Медиана возраста составила 66 лет (48–86 лет). Никогда не курили 22 (67%) участника исследования. Из 33 включенных больных – 21 (64%) женщина. Среди мутационных подтипов встречались у 20 (61%) Del19, 12 (36%) – L858R и 1 (3%) – L861Q; T790M была обнаружена у 14 (42%) больных. Среднее количество режимов составило 4 (диапазон 1–10). В качестве 1-й линии из ИТК у 20 человек применялся gefити-

ниб (61%), эрлотиниб у 10 (30%) и 3 (9%) – афатиниб. У 6 пациентов был получен частичный ответ и 23 – стабилизация, ЧОО – 18,2% (95% ДИ 7,0–35,5%) и частота контроля над болезнью 87,9% (95% ДИ 71,8–96,6%). Медиана ВВП 5,9 мес (95% ДИ 3,5–8,8) и медиана ОВ не была достигнута. Медиана ЧОО и ВВП при мутации T790M, в отличие от отсутствия данной мутации, была 14,3% против 21,2% ($p=0,6189$) и 6,2 мес против 5,2 мес ($p=0,8619$) соответственно. Медиана ЧОО и ВВП при Del19 была 20%, тогда как при L858R составляла 8,3% ($p=0,3789$) и 5,9 мес против 5,1 мес ($p=0,8996$) соответственно. Дозировка афатиниба была редуцирована до 20 мг у 15 (45%) пациентов и увеличена до 40 мг у 2 (6%).

Среднее число введений бевацизумаба составляло 6 циклов (диапазон 1–14). Препарат был отменен у 5 (15%) больных. Из НЯ 3-й степени наблюдались: сыпь (3%), паронихии (24%), микозиты (6%), диарея (3%), печеночная дисфункция (3%), гипертензия (39%), протеинурия (15%). В данном исследовании не наблюдалось лекарственно-индуцированных смертей, интерстициальных заболеваний легких, бевацизумабассоциированных серьезных осложнений. Авторы этой работы сделали вывод о том, что комбинация афатиниба и бевацизумаба демонстрирует эффективность и безопасность после формирования приобретенной резистентности к ИТК и может служить терапевтической опцией как при наличии мутации T790M, так и у пациентов с T790M-негативными опухолями [36]. В похожем исследовании Ib фазы [39] комбинация афатиниба и цетуксимаба продемонстрировала клиническую активность и управляемый профиль токсичности при EGFR-мутированном раке легкого с приобретенной устойчивостью к gefитинибу или эрлотинибу как с мутацией T790M, так и без нее, что послужило основанием для дальнейшего изучения указанных комбинаторных партнеров [39]. Кроме того, L.Horn и соавт. в небольшом исследовании Ib фазы показали, что последовательная EGFR-блокада афатинибом, а затем комбинацией афатиниба и цетуксимаба обеспечивает приемлемый профиль безопасности, является эффективной, обеспечивая ответы и контроль над болезнью у пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ с приобретенной резистентностью к эрлотинибу/гефитинибу [40]. Несмотря на низкую ЧОО, последовательное использование указанной комбинации было связано с медианой ВВП 2,7 мес после прогрессирования на афатинибе [40]. Однако Y.Janjigian и соавт. продемонстрированы более оптимистичные результаты совместного применения афатиниба и цетуксимаба, которое обеспечивало ЧОО 25% и медиану ВВП 4,6 мес у пациентов с EGFR-резистентным T790M-негативным НМРЛ [45]. В основы данных исследований легла работа L.Regales и соавт., показавшая *in vitro* и *in vivo* драматический результат [38]. Однако высокая частота токсичности и характер НЯ описанной комбинации ограничили ее внедрение в клиническую практику [39, 40]. Идея использования комбинаторных таргетных партнеров становится актуальной в контексте отсрочки приобретенной резистентности и получения продолжения в 2 небольших исследованиях II фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации эрлотиниба и бевацизумаба [46, 47].

Преодоление приобретенной резистентности к ИТК, не связанной с мутацией T790M, остается сложной задачей. В настоящее время принципиальной терапевтической опцией для пациентов с T790M-негативным заболеванием после ИТК EGFR I и II поколений по-прежнему сохраняются платиновые дуплеты [48]. Другие опции представлены в рамках клинических исследований и включают иммуноонкологические препараты (ниволумаб) и комбинации новых таргетных агентов (осимертиниб + MET-ингибитор или MEK1/2-ингибитор) [49]. Более очевидным и логичным представляется использование таргетной терапии при выявлении определенного молекулярно-генетического нарушения, не связанного с мутацией T790M и обуславливающего приобретенную резистентность к анти-EGFR-препаратам при НМРЛ. Показательным примером в данном случае служит однорукавное открытое исследование II фазы, включавшее 24 пациентов с EGFR-мутированным неплоскоклеточным раком легкого IV стадии, у которых выявлена HER2-гиперэкспрессия после прогрессии на монотерапии ИТК EGFR, получавших

Рис. 1. Предложенный алгоритм для контроля и лечения системного прогрессирования, не связанного с поражением ЦНС*

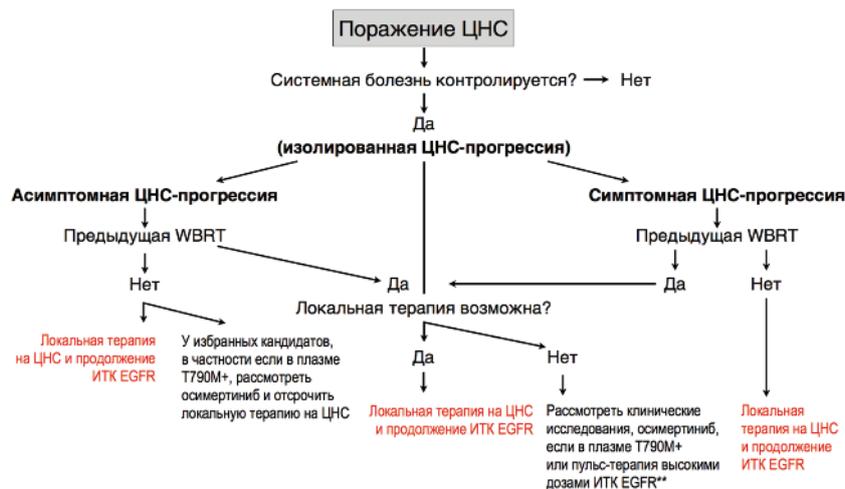


любую выгоду от HER2-антитела трастузумаб (2 мг/кг еженедельно, после нагрузочной дозировки 4 мг/кг) в комбинации с паклитакселом 60 мг/м² [44]. В указанной работе продемонстрирована хорошая переносимость данной схемы лечения и отмечено то, что трастузумаб в сочетании с паклитакселом индуцировал прочные опухолевые ответы у значительной части пациентов. Контроль заболевания на протяжении 6 нед был достигнут за счет ЧОО в 46 и 63% случаев. Данное наблюдение означало позитивную корреляцию между уровнем ответа/уровнем контроля над болезнью и уровнем HER2-экспрессии, а также числом копий гена HER2. Медиана выживаемости в группе лечения была 3 года. Однако представленный режим имеет ограниченную активность в отношении метастазов в головной мозг при изолированной мозговой прогрессии с экстрацеребральной стабилизацией или частичным ответом, наблюдавшимся в 21% случаев. Экстрацеребральные ответы встречались в 58% случаев [44].

Для больных с T790M-негативными опухолями стандартным подходом является назначение химиотерапии с использованием платиновых дуплетов (рис. 1). Однако необходимо помнить о том, что приобретенная резистентность может обуславливать разные виды прогрессии заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов, кинетики опухолевого роста и количества прогрессирующих метастазов [86]. Поэтому сам факт прогрессирования не всегда приводит к необходимости изменения лечебной стратегии. Как правило, в клинической практике прогрессирование на ИТК EGFR может носить различный характер: системная или многоочаговая прогрессия, олигопрогрессия (3 или менее прогрессирующих очага) и изолированная прогрессия в центральной нервной системе (ЦНС) [86]. Однако стоит отметить и то, что нередко встречается медленная системная прогрессия, не сопровождающаяся клинически значимыми симптомами. Данные ретроспективных исследований демонстрируют, что большинство пациентов (около 60–70%) обычно имеют системную прогрессию, среди них, как правило, истинное метастатическое поражение наблюдается у 50% больных [87–91]. Некоторые пациенты попадают в группу олигопрогрессирования (около 20–50%) [87, 89, 90] и порядка 15% – в категорию изолированного метастатического поражения ЦНС [92, 93]. Примечательно то, что характер опухолевой прогрессии влияет на прогноз [87, 89], и поэтому данный аспект должен учитываться при выборе терапии пациентам с резистентностью, обуславливающей прогрессирование заболевания. Необходимо помнить, что досрочная отмена препаратов ИТК чревата возникновением эффекта вспышки – бурным

прогрессированием процесса. G.Riely и соавт. было показано, что эффект вспышки не ассоциирован с наличием или отсутствием мутации T790M, объективным статусом, полом и статусом курения [94]. К факторам, ассоциированным с таким эффектом, относятся более короткий период до прогрессирования на первичном ИТК и наличие метастазирования в головной мозг и легкие [94]. При отмене ИТК в случаях бессимптомного прогрессирования наблюдали стремительное прогрессирование НМРЛ, в то же время после возобновления терапии ИТК отмечали частичный ответ опухоли [94]. Поэтому ведущие онкологические общества рекомендуют продолжить ИТК и отсрочить инициацию нового системного лечения при наличии индолентной системной прогрессии (см. рис. 1). Ярким примером адекватности подобного подхода служат результаты исследования ASPIRATION, в котором пациенты с бессимптомным прогрессированием на фоне ИТК имели прирост медианы времени до последующего прогрессирования более 3 мес (14,1 мес против 11 мес) [95]. В этом открытом одногрупповом исследовании II фазы [95], ставшим первым проспективным исследованием по оценке эффективности продолжения применения эрлотиниба после прогрессирования по критериям RECIST у пациентов с НМРЛ и подтвержденной мутацией в гене EGFR, ранее не получавших химиотерапию, оценивали 2 вида прогрессирования: прогрессирование заболевания по критериям RECIST и прогрессирование заболевания по оценке лечащего врача [96, 97]. В данной работе 54% больных считались кандидатами на продолжение применения эрлотиниба в качестве 1-й линии после экстракраниального прогрессирования по RECIST, что давало возможность отодвинуть терапию спасения в среднем на 3,1 мес [95]. В другом исследовании отмечено: до 20% пациентов являются кандидатами для продолжения использования эрлотиниба после прогрессии, что обеспечивало интервал до начала новой системной терапии более 12 мес [90]. Больные с длительным временем от лучшего общего ответа до рецидива, наличием медленно прогрессирующего заболевания и прогрессированием без экстраторакальных метастазов – лучшие претенденты для ранее описанного подхода [90, 95]. В небольшом исследовании K.Maguana и соавт. оценили результаты лечения пациентов с распространенным и рецидивирующим НМРЛ после прогрессирования на gefitinibe [100]. Ретроспективный анализ результатов 60 больных, достигших контроля над заболеванием в ходе терапии gefitinibe и столкнувшихся с прогрессированием, продемонстрировал увеличение ОВ у пациентов, продолживших терапию gefitinibe (n=36), по сравнению с теми, кто перешел на другую терапию

Рис. 2. Предложенный алгоритм для контроля и лечения системного прогрессирования с изолированным поражением ЦНС.



Примечание. WBRT (Whole Brain Radiation Therapy) – лучевая терапия всего головного мозга;
**данное лечение не зарегистрировано в Российской Федерации.

(n=24) [100]. Аналогичные данные о влиянии ранее описанной тактики лечения на показатели ОВ больных EGFR-мутированным НМРЛ получены в российском исследовании [101]. Медиана ВВП в общей популяции (n=70) составила 14 мес. В группе пациентов, продолжавших терапию ИТК до субъективного (клинического) ухудшения (n=45), медиана ОВ была равна 893 дням (29,7 мес), тогда как в группе больных, продолжавших лечение указанной группой препаратов до объективного прогрессирования (n=25), медиана ОВ составила 426 дней (14,2 мес) [101]. Немалое количество исследователей демонстрирует выигрыш в выживаемости при продолжении терапии ИТК EGFR до прогрессирования [87, 88, 95, 98], но, по мнению D. Westover и соавт., это, скорее всего, является результатом селективного отбора [99]. Продолжение ИТК EGFR до бессимптомного прогрессирования по критериям RECIST может быть альтернативой 2-й линии платиносодержащей химиотерапии у пациентов с T790M-негативными опухолями (см. рис. 1) [99].

У больных с прогрессированием в виде ограниченного количества очагов метастатического поражения использование локальных аблативных методов лечения (радиотерапия или хирургия) на данные области при продолжении ИТК EGFR является другой альтернативной лечебной опцией (см. рис. 1) [99], основанной на предположении о постоянной пользе ИТК в зонах непрогрессирующего поражения [102–104]. В работе A. Weickhardt и соавт. было показано, что продолженная терапия ИТК после прогрессирования совместно с локальным лечением дает преимущество в ВВП +6,2 мес [102]. По данным других исследователей, указанный подход увеличил системный контроль заболевания более чем на 10 мес в хорошо отобранных группах пациентов с олигопрогрессированием опухолевого процесса, не связанным с поражением ЦНС [103, 104].

Лечение прогрессирования болезни, связанного с метастатическим поражением головного мозга, является сложным и требует учета наличия или отсутствия неврологических симптомов, степени вовлеченности ЦНС, предшествующей радиотерапии на указанную область и статуса системного заболевания (контролируемые или неконтролируемые симптомы); рис. 2 [99]. В случаях изолированного поражения ЦНС использование локальных аблативных методов лечения, таких как стереотаксическая радиохирургия, считается стандартным подходом. ИТК EGFR могут

быть продолжены после завершения местной терапии [105, 106]. Имеется несколько исследований, демонстрирующих, что при таком подходе экстракраниальное прогрессирование задерживается в среднем на срок от 6 до 10 мес в этой группе пациентов [92, 93, 102]. Однако в некоторых отдельных сообщениях и малых сериях случаев продемонстрированы ответы со стороны метастатических очагов ЦНС у пациентов с прогрессирующими метастазами в головном мозге или лептоменингеальными симптомами при использовании стандартных доз ИТК EGFR [107–109]. Данный подход не был изучен в клинических исследованиях и на сегодняшний день остается экспериментальным [99].

Таким образом, при появлении метастатического очага в головном мозге или увеличении лишь одного очага другой локализации (олигопрогрессия) целесообразно продолжение приема ИТК EGFR с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией) или в сочетании с хирургическим удалением солитарного очага.

Информация о новых препаратах и современных лечебных опциях для преодоления приобретенной резистентности, не связанной с мутацией T790M, непрерывно обновляется и представляет собой интересный научный пласт, который позволит расширить горизонты эффективных возможностей для решения этой сложной задачи. Ежегодно появляются новые работы, свидетельствующие о существовании ранее не описанных мутаций [50], комбинаций когда-то изученных генетических нарушений, лежащих в основе формирования резистентности к таргетной терапии НМРЛ. Несмотря на это, преодоление приобретенной резистентности к ИТК остается большой клинической проблемой [54], и во многих случаях при кажущейся ясности механизмов ее развития, возможности в рутинной практике весьма ограничены. Вероятно, предстоит решить еще много вопросов, касающихся поиска новых мутаций, иммунных предикторов, влияния опухолевого микроокружения, гетерогенности первичной опухоли и ее метастазов, а также взаимодействия всех перечисленных факторов, совершенствования и валидации диагностических панелей.

Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся результатах исследований и умения грамотно использовать описанные опции в рутинной клинической практике.

Литература/References

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 1229–39.
2. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.

3. Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
4. Inoue A et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–6.
5. Rosell R et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 958–67.
6. Yonesaka K, Kudo K, Nishida S et al. The pan-HER family tyrosine kinase inhibitor afatinib overcomes HER3 ligand heregulin-mediated resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 33602–11.
7. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
8. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43.
9. Fukuoka M et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866–74.
10. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
11. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23 (133): 356–66.
12. Jackman D et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 357–60.
13. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1616–22.
14. Sun JM, Abn MJ, Choi YL et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82 (2): 294–8.
15. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 19–24.
16. Li W, Ren S, Li J et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 295–300.
17. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3 (75): 75ra26–75ra26.
18. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54–9.
19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
20. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
21. Yun CH et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070–5.
22. Kobayashi S et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–92.
23. Cross DA et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046–61.
24. Сакаева ДД, Гордиев МГ. Основные механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. *Фарматека*. 2017; 8 (341): 59–65. / Sakaeva D.D., Gordiev M.G. Osnovnye mekhanizmy rezistentnosti k ingibitoram tirozinkinazy EGFR. *Farmateka*. 2017; 8 (341): 59–65. [in Russian]
25. Solca F, Dabl G, Zoepfel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; irreversible 343: 342–50.
26. Helmut Modjtabedi et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 505–21.
27. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27: 4702–11.
28. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31 (27): 3335–41.
29. Miller VA. Phase IIb/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2) + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsccl failing 1–2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1) [abstract LBA1]. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8).
30. Yang JC, Shib JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539–48.
31. Solca F, Baum A, Himmelsbach F et al. Efficacy of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with cytotoxic agents. *Eur J Cancer Suppl* 2006; 4: 172.
32. Miller VA, Hirsch V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–38.
33. Schuler M, Yang JC, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2015; 27: 417–23.
34. Schuler M, Yang J, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016. 27 (3): 417–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv597
35. Wu SG, Liu YN, Tsai MF et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.7189
36. Akito Hata et al. Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Multi-center single arm phase II trial (ABC-study). *ASCO* 2017.
37. Scagliotti G et al. A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. *ASCO* 2017.
38. Regales L et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest* 2009, 119: 3000–10.
39. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJM et al. Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Lung Cancer with and without T790M Mutations. *Cancer Dis* 4 (9); 1–10. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326
40. Horn L et al. Continued afatinib (A) with the Addition of Cetuximab (C) After Progression on Afatinib in Patients with Acquired Resistance (AR) to Gefitinib (G) or Erlotinib (E). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (Suppl).
41. Altavilla GA et al. Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistance to EGFR-TKIs. *J Clin Oncol* 2013 (Suppl).
42. Kris GM et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311 (19): 1998–2006.
43. Li BT et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (3): 414–9.
44. De Langen A et al. Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. *ASCO* 2017.
45. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Dis* 2014; 4 (9): 1036–45.
46. Rosell R, Dafni U, Felip E et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, Phase II trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5 (5): 435–44.

47. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR-mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, Phase II study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1236–44.
 48. Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future oncology*. Review. www.futuremedicine.com/doi/suppl/10/2217/fo-2017-0636
 49. Corallo S, Argento E, Strippoli A et al. Treatment options for EGFR T790M-negative EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 2017; 12: 153–61.
 50. Pang-Dian Fan et al. YES1 amplification as a mechanism of acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) identified by a transposon mutagenesis screen and clinical genomic testing. *ASCO* 2017.
 51. Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res* 2013; p. 226–37.
 52. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study Phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017; 35 (12): 1288–96.
 53. Lovly CM. *ASCO Educational Book* 2015: e165–173.
 54. Ercan D, Xu C, Yanagita M et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Dis* 2012; 2: 934–47.
 55. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Dis* 2012; 2: 922–33.
 56. Sharma SV, Lee DY, Li B et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69–80.
 57. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006; 116: 2695–706.
 58. Zang Z, Lee JC, Lin L et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 852–60.
 59. Byers LA, Diao L, Wang J et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 279–90.
 60. Bivona TG, Heironymus H, Parker J et al. FAS and NF- κ B signaling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 2011; 471: 523–8.
 61. Xu L, Kikuchi E, Xu C et al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. *Cancer Res* 2012; 72 (13): 3302–11.
 62. Chen G, Noor A, Kronenberger P et al. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small-cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS* 2013; 8 (3): e59708.
 63. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442–54.
 64. Thomson S, Buck E, Petti F et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res* 2005; 65: 9455–62.
 65. Rbo JK, Choi YJ, Lee JK et al. Epithelial to mesenchymal transition derived from repeated exposure to gefitinib determines the sensitivity to EGFR inhibitors in A549, a non-small-cell lung carcinoma cell line. *Lung Cancer* 2009; 63: 210–26.
 66. Suda K, Tomizawa K, Fujii M et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1152–61.
 67. Buonato JM, Lazzara MJ. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res* 2014; 74: 309–19.
 68. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 990–8.
 69. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a Phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5892–5.
-

70. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 777–84.
71. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785–94.
72. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1545–52.
73. Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 336–42.
74. Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell* 2011; 146: 633–44.
75. Giovanetti E, Lemos C, Tèkle C et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an EGFR TKI, with multitargeted antifolate pemetrexed in NSCLC cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1290–300.
76. Wu SG, Yang CH, Yu CJ et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Lung Cancer* 2011; 72: 333–43.
77. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327–34.
78. Mok T, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. In: *American Society of Clinical Oncology* 2017.
79. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–42.
80. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 213–22.
81. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–46.
82. Park K, Ton E, O'Byrne K et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (5): 577–89.
83. Della Corte CM, Belleveic C, Vicidomini G et al. SMO gene amplification and activation of the bengbog pathway as novel mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (20): 4686–97.
84. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6.
85. Lee J-K, Lee J, Kim A et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (26): 3065–74.
86. Gandara DR, Li T, Lara PN et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin Lung Cancer* 2014; 15 (1): 1–6.
87. Yang J-J, Chen H-J, Yan H-H et al. Clinical models of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79 (1): 33–9.
88. Asami K, Okuma T, Hirashima T et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. *Lung Cancer* 2013; 79 (3): 276–82.
89. Yoshida T, Yob K, Nibo S et al. RECIST progression patterns during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment of advanced non-small cell lung cancer patients harboring an EGFR mutation. *Lung Cancer* 2015; 90 (3): 477–83.
90. Lo PC, Dablberg SE, Nisbino M et al. Delay of treatment change after objective progression on first-line erlotinib in epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer* 2015; 121 (15): 2570–7.
91. Al-Halabi H, Sayegh K, Digamurthy SR et al. Pattern of failure analysis in metastatic EGFR-mutant lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors to identify candidates for consolidation stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (11): 1601–7.
92. Lee YJ, Choi HJ, Kim SK et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116 (5): 1336–43.
93. Shukuya T, Takahashi T, Naito T et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 457–61.
94. Riely GJ et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5150–5.
95. Park K, Yu C-J, Kim S-W et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: the ASPIRATION study. *JAMA Oncol* 2016; 2 (3): 305–12.
96. Park K et al. Oral presentation at the European Society of Medical Oncology 2014 Congress.
97. Liu SY, Wu YL. *Lung Cancer Manag* 2015; 4: 51–3.
98. Nisbie K, Kawaguchi T, Tamiya A et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (11): 1722–7.
99. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann of Oncol* 29 (Suppl. 1): i10–i19 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdx703
100. Maruyama K et al. *Anticancer Res* 2009; 29: 4217–21.
101. Mouceenko B.M. и др. *Вопр. онкологии*. 2015; 61 (2): 259–64. / Moiseenko V.M. i dr. *Vopr. onkologii*. 2015; 61 (2): 259–64. [in Russian]
102. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (12): 1807–14.
103. Helena AY, Sma CS, Huang J et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (3): 346–51.
104. Conforti F, Catania C, Toffalorio F et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2013; 81 (3): 440–4.
105. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v1–v27.
106. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Non small Cell Lung. *Cancer* 2017; 9. <http://www.nccn.org>
107. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro-Oncology* 2011; 13 (12): 1364–9.
108. Hata A, Kaji R, Fujita S et al. High-dose erlotinib for refractory brain metastases in a patient with relapsed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (3): 653–4.
109. Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4517–20.

Сведения об авторах

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог ГУЗ ТООД. E-mail: kev-251@yandex.ru
 Любченко Людмила Николаевна – д-р мед наук, проф., рук. лаб. клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», член группы экспертов по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, доц. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
 Гарунов Алихан Нурмагомедович – канд. мед. наук, врио глав. врача ГУЗ ТООД, врач-онколог, хирург

Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCA*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток

Е.В.Артамонова^{✉1}, Е.И.Коваленко¹, А.В.Снеговой¹, А.А.Аксарин², Т.А.Анциферова³, А.В.Белоногов⁴, Е.В.Билан⁵, С.Н.Биленко⁶, И.М.Варвус⁶, Е.А.Горковенко⁷, Р.Ф.Еникеев⁸, А.М.Ермолаева⁹, Л.В.Крамская¹⁰, И.Б.Кононенко¹, А.П.Печеный¹¹, С.З.Сафина⁸, Т.В.Чуприянова¹², Г.Г.Чухуа⁸, А.И.Шемякина¹³, Е.В.Шикина¹⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²БУ «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, Сургут, ул. Энергетиков, д. 14;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы. 121614, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы. 143423, Россия, Московская обл., пос. Истра, д. 27, стр. 1–26;

⁵БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40;

⁶ГБУЗ «Городская поликлиника №218» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127642, Россия, Москва, пр. Шокальского, д. 8;

⁷ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница». 144000, Россия, Московская обл., Электросталь, ул. Пушкина, д. 3;

⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан. 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1;

¹⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;

¹¹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер». 302020, Россия, Орел, пер. Ипподромный, д. 2;

¹²ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер». 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 15;

¹³ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница». 142400, Россия, Московская обл., Ногинск, Комсомольская ул., д. 59;

¹⁴ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

✉artamonovae@mail.ru

По данным рандомизированных исследований II и III фазы, поддерживающая терапия ингибитором PARP олапарибом после достигнутого на платинодерживающей химиотерапии (ХТ) эффекта достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного рака яичников (РЯ)/маточной трубы (РМТ). Однако проведение рандомизированных исследований связано с целым рядом ограничений, включая строго отобранную популяцию пациенток, подтвержденный объективный ответ на последнюю линию ХТ, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и первично-множественных опухолей (что нередко встречается при мутациях *BRCA*), поэтому такие результаты не всегда согласуются с данными реальной клинической практики.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии олапарибом в российской популяции пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 30 больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ в возрасте 39–68 лет (медиана 55 лет), которые получали поддерживающую терапию олапарибом 400 мг 2 раза в день в капсулах в условиях рутинной клинической практики. У 80% пациенток РЯ/РМТ был единственным злокачественным новообразованием, у 20% выявлены первично-множественные опухоли, а РЯ был метакронным. В большинстве случаев выявлена низкодифференцированная серозная аденокарцинома (43,3%) или серозная аденокарцинома неутонченной дифференцировки (33,3%). У всех пациенток были выявлены мутации *BRCA1/2*: герминальные мутации *gBRCA1* – 86,6%, соматические мутации *sBRCA1* – 6,7% и герминальные мутации *gBRCA2* – 6,7%. Ранее пациенткам было проведено от 2 до 11 (медиана 2) линий ХТ. Перед назначением олапариба комбинацию таксана с производными платины (± бевацизумаб) получали 90% (27/30) больных, монотерапию производными платины – 10% (3/30), полный ответ был зарегистрирован в 43,3% наблюдений, частичный – в 36,7%, еще у 20% больных отмечена положительная динамика в рамках стабилизации.

Результаты. Эффективность и переносимость поддерживающей терапии олапарибом оценены у всех 30 пациенток. При медиане наблюдения 10,5 мес (от 2+ до 37+ мес) медиана ВБП не достигнута, 1-летняя ВБП составляет 89±7%, различий в ВБП в зависимости от ответа на 2-ю линию ХТ не выявлено. В группе больных с проявлениями болезни (частичный ответ или ста-

билизация на предшествующей ХТ) олапариб обеспечил 23,5% объективных ответов. Максимальная продолжительность приема препарата составляет 37+ мес. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 30% пациенток, отмечены лейкопения 1 и 2-й степени (по 3,3%), анемия 2 и 3-й степени (по 3,3%) и тромбоцитопения 1 и 2-й степени (по 3,3%), кроме того, зарегистрировано по 1 (3,3%) случаю стоматита 2-й степени, кожной токсичности 2-й степени и нефротоксичности 2-й степени. Таким образом, подавляющее большинство НЯ было 1–2-й степени, анемия 3-й степени развилась только у 1 (3,3%) пациентки. Редукцию дозы олапариба из-за НЯ потребовалось выполнить у 2 (6,7%) больных, случаев отмены препарата из-за токсичности не зарегистрировано.

Заключение. Олапариб является новой высокоэффективной опцией поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCА*-ассоциированного РЯ/РМТ после завершения этапа платиносодержащей ХТ. Полученные данные по безопасности позволяют рекомендовать препарат для широкого использования в амбулаторном режиме в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: рак яичников, олапариб, real world experience.

Для цитирования: Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Снеговой А.В. и др. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCА*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25

Clinical Trial

Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCА* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients

E.V.Artamonova^{✉1}, E.I.Kovalenko¹, A.V.Snegovoy¹, A.A.Aksarin², T.A.Anciferova³, A.V.Belonogov⁴, E.V.Bilan⁵, S.N.Bilenko⁶, I.M.Varvus⁶, E.A.Gorkovenko⁷, R.F.Enikeev⁸, A.M.Ermolaeva⁹, L.V.Kramskaya¹⁰, I.B.Kononenko¹, A.P.Pechenyi¹¹, S.Z.Safina⁸, T.V.Chupriyanova¹², G.G.Chuhua⁸, A.I.Shemyakina¹³, E.V.Shikina¹⁴

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Surgut District Clinical Hospital. 628408, Russian Federation, Surgut, ul. Energetikov, d. 14;

³City Polyclinic №195 of the Department of Health of Moscow. 121614, Russian Federation, Moscow, ul. Krylatskie holmy, d. 51;

⁴Moscow City Oncological Hospital №62 of the Department of Health of Moscow. 143423, Russian Federation, Moscow obl., pos. Istra, d. 27, str. 1–26;

⁵District Clinical Hospital. 628012, Russian Federation, Khanty-Mansiysk, ul. Kalinina, d. 40;

⁶City Polyclinic №218 of the Department of Health of Moscow. 127642, Russian Federation, Moscow, pr. Shokalskogo, d. 8;

⁷Elektrostal City Clinical Hospital. 144000, Russian Federation, Moscow obl., Elektrostal, ul. Pushkina, d. 3;

⁸Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 420029, Russian Federation, Kazan, ul. Sibirskiy trakt, d. 29;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary. 603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Delovaia, d. 11/1;

¹⁰D.D.Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32;

¹¹Orel Oncologic Dispensary. 302020, Russian Federation, Orel, per. Ippodromnii, d. 2;

¹²Perm Regional Oncologic Dispensary. 614066, Russian Federation, Perm, ul. Baumana, d. 15;

¹³Noginsk Central District Hospital. 142400, Russian Federation, Moscow obl., Noginsk, Komsomolskaia ul., d. 59;

¹⁴Moscow Regional Clinical Oncologic Dispensary. 143900, Russian Federation, Moscow obl., Balashiha, ul. Karbysheva, d. 6

✉artamonovae@mail.ru

Abstract

Background and aims. There is no data on olaparib efficacy and safety in Russian routine clinical practice.

Methods. We analysed the 30 consecutive patients who received maintenance olaparib treatment for platinum-sensitive relapse (PSR) of ovarian or fallopian tube cancer in Russian Cancer Centers. Patients were prescribed olaparib capsules 400 mg twice daily. Radiographic assessments were done every 8 weeks.

Patient characteristics. Age median 55 (range 39–68); 26 (86,6%) patients had *gBRCА1*, 2 (6,6%) patients had *sBRCА1*, 2 (6,6%) patients had *gBRCА2*. Number of relapse: median 1 (range 1–10), number of lines of chemotherapy: median 2 (range 2–11). Last regimen of chemotherapy: taxane + platinum (± bevacizumab) 90% (27/30), platinum monotherapy 10% (3/30). Best response to the last chemotherapy complete response 43,3% (13/30), partial response 36,7% (11/30), stable disease 20% (6/30).

Results. Median follow-up in 13 CR patients was 12 mos. 1 CR patient progressed after 9 mos of maintenance olaparib. Median follow-up in 11 PR patients was 7 mos. 3 PR patients achieved CR on olaparib. 1 PR patient progressed after 6 mos of olaparib maintenance. Median follow-up in SD patients was 12 mos. 1 SD patient achieved PR on olaparib, there were no progressions. 10 (30%) patients had adverse events (AEs). 1 patient had grade 3 AE and 2 patients had AEs leading to dose reduction. There were no grade 4 AEs.

Conclusions. Olaparib is safe and effective maintenance treatment of PSR ovarian cancer in routine clinical settings.

Key words: ovarian cancer, olaparib, real world experience.

For citation: Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Snegovoy A.V. et al. Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCА* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 8-е место в структуре заболеваемости и 7-е место в структуре смертности от злокаче-

ственных новообразований (ЗНО) у женщин [1]. В мире ежегодно этот диагноз ставится 225 500 пациенткам, и более 140 200 ежегодно погибают. В России по заболеваемости и

смертности РЯ занимает в последние годы 8 и 7-е места соответственно [2]; за последние 10 лет прирост «грубого» показателя заболеваемости составил 8,11%, а 5-летняя выживаемость не превышает 35–46%. Такие низкие результаты связаны с исходным выявлением болезни уже в распространенных стадиях (по разным данным, 65–75% новых случаев РЯ относятся к III–IV стадии), а также с высокой частотой развития рецидивов заболевания, которые выявляются у 70% пациентов в первые 3 года после окончания первичного лечения.

Среди всех случаев РЯ 10–15% и до 50% случаев низкодифференцированного серозного РЯ ассоциированы с различными функциональными нарушениями генов *BRCA1* и *BRCA2*, которые в нормальных клетках обеспечивают репарацию двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Эти нарушения включают как герминальные или соматические мутации, так и различные эпигенетические изменения в генах *BRCA1* или *BRCA2*, а также других генах системы гомологичной рекомбинации [3–5]. По данным M.Daniels и соавт. [6], частота выявления герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников составляет около 20%, еще у 7% пациенток обнаруживаются соматические мутации. Наиболее частой герминальной мутацией *BRCA1* в России является 5382insC (до 68%) [7], значительно реже встречаются 4153delA, 2080delA, 3819delG, 300T>G, 185delAG и др. [5].

Поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы (PARP) представляют собой большое семейство многофункциональных ферментов, наиболее изученным из которых является PARP1. Он играет ключевую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК, обеспечивая репарацию разрушенной ДНК путем эксцизии азотистых оснований. Ингибиторы PARP блокируют активность этого фермента и таким образом нарушают процесс восстановления ДНК, что приводит к накоплению двухцепочечных разрывов с последующей индукцией «синтетической летальности». Доклинические исследования показали: опухолевые клетки с мутациями *BRCA* значительно (до 1 тыс. раз) более чувствительны к препаратам данного класса по сравнению с опухолями без мутаций *BRCA* [8–12].

Олапариб является первым ингибитором PARP, одобренным для клинического применения в качестве поддерживающей терапии при платиночувствительных рецидивах РЯ после ответа на платиносодержащую терапию. Основанием для ускоренного одобрения препарата стали результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования II фазы (исследование 19) [13–16]. В это исследование были включены 265 пациенток с платиночувствительными рецидивами серозного РЯ, которые получили 2 и более линии платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и полностью или частично ответили на последний режим лечения; соматические или герминальные мутации *BRCA* были обнаружены у 136 из 265, в остальных случаях выявлен дикий тип *BRCA1/2*. Больные рандомизировались в группу поддерживающей терапии олапарибом (n=136) или плацебо (n=129), первичной целью исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичной – общая выживаемость (ОВ).

По данным исследования 19, во всей популяции олапариб достоверно увеличил ВБП по сравнению с плацебо: медианы ВБП составили 8,4 мес против 4,8 мес, отношение риска (ОР) 0,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,49; $p < 0,001$. Максимальный выигрыш от поддерживающей терапии олапарибом получили пациентки с мутациями *BRCA1/2*: медиана ВБП в этой группе достигла 11,2 мес, тогда как при приеме плацебо медиана ВБП пациенток с *BRCAm* соответствовала общей популяции (4,3 мес, ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,31; $p < 0,0001$). Обновленный анализ ОВ, представленный в 2016 г. при 77% зрелости результатов, продемонстрировал определенные преимущества поддерживающей терапии олапарибом: для всей популяции больных с платиночувствительным рецидивом РЯ медианы ОВ составили 29,8 мес против 27,8 мес (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,96), $p = 0,025$. Однако в статистической гипотезе исследования исходно было определено, что для подтверждения достоверности полученных различий в ОВ требуется достижение

значения $p < 0,0095$, таким образом, формально полученные различия в ОВ не являются достоверными. В группе пациенток с мутациями *BRCA* поддерживающая терапия олапарибом также увеличила ОВ по сравнению с плацебо: медианы ОВ составили 34,9 мес против 30,2 мес (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,94; $p = 0,025$), тогда как значимых различий в ОВ у пациенток с диким типом *BRCA* не зарегистрировано (ОР 0,83; 95% ДИ 0,55–1,24; $p = 0,37$). Основными видами токсичности 3-й и более степени были слабость (8% против 3%) и анемия (6% против 1%) для олапариба и плацебо соответственно. Необходимо отметить, что на сегодняшний момент 15% (11/74) пациенток с мутациями *BRCA* получают поддерживающую терапию олапарибом 5 лет и более.

Кроме того, в 2017 г. были представлены первые результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21 по поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами РЯ с мутациями *BRCA1/2*, которые получили не менее 2 линий предшествующей ХТ [17]. В исследовании, зарегистрированное в ClinicalTrials.gov под номером NCT01874353, включены 295 больных со статусом ECOG 0–1, с серозным или эндометриоидным РЯ, первичным перитонеальным раком или раком маточной трубы (ПМТ). Во время рандомизации (2:1) выполняли стратификацию по ответу на предшествующую терапию с платиной (полный или частичный) и продолжительность свободного от платины интервала (6–12 мес против 12 мес и более). Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователей.

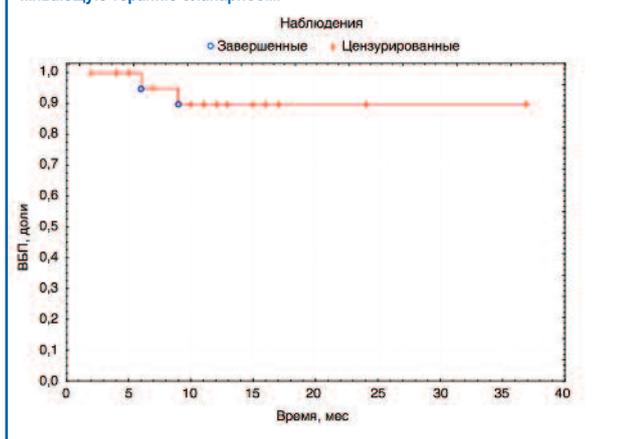
По данным исследования III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21, поддерживающая терапия олапарибом достоверно (более чем в 3 раза) увеличила ВБП по сравнению с плацебо: медианы ВБП составили 19,1 мес против 5,5 мес соответственно (ОР 0,30; 95% ДИ 0,22–0,41), $p < 0,0001$. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3-й и более степени тяжести в группах олапариба и плацебо были анемия (19% против 2%), усталость или астения (4% против 2%) и нейтропения (5% против 4%). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 18% пациенток в группе олапариба и у 8% пациенток в группе плацебо. Наиболее распространенными серьезными побочными эффектами в группе олапариба были анемия (4%), боль в животе (2%) и кишечная непроходимость (2%), в группе плацебо – запор (2%) и кишечная непроходимость (2%). У одной пациентки, получавшей олапариб, развился острый миелолейкоз.

Таким образом, исследование III фазы полностью подтвердило полученные ранее (в исследовании II фазы) данные для когорты с *BRCA*-ассоциированным РЯ и убедительно показало, что пациентки с мутациями *BRCA1* и 2 имеют существенный выигрыш от проведения поддерживающей терапии олапарибом. Необходимо отметить, что олапариб был одобрен для клинического применения и начал использоваться в ежедневной клинической практике уже по результатам исследования II фазы.

Одной из общих проблем рандомизированных исследований является достаточно строгий отбор пациентов с исключением случаев с первично-множественными ЗНО (а, например, герминальные мутации *BRCA* связаны с высоким риском возникновения не только РЯ, но и рака молочной железы – РМЖ) или с серьезной сопутствующей патологией (как правило, допускается только статус ECOG 0–1), что нередко встречается в рутинной практике. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют, в основном, усредненные результаты для всей когорты испытуемых, и эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранной популяции пациентов. Еще одной проблемой при назначении олапариба могут стать пациентки с положительной динамикой опухолевого процесса, которая, однако, «не дотягивает» до частичного ответа и является минимальной регрессией (т.е. формально должна расцениваться как стабилизация).

Таблица 1. Характеристика больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ, получавших поддерживающую терапию олапарибом		
Характеристики	абс.	%
Возраст: медиана (min–max), средний, лет	55 (39–68), 52,4±7,17	
Диагноз:	30	100
РЯ	29	96,7
РМТ	1	3,3
РЯ/РМТ как единственное ЗНО	24	80
Первично-множественные ЗНО (метахронный РЯ)	6	20
Гистология	30	100
Низкодифференцированная серозная аденокарцинома	13	43,3
Умеренно дифференцированная серозная папиллярная аденокарцинома	3	10
Высокодифференцированная серозная аденокарцинома	1	3,3
Серозная аденокарцинома неуточненной дифференцировки	10	33,3
Низкодифференцированная муцинозная цистаденокарцинома	1	3,3
Светлоклеточная аденокарцинома	1	3,3
Умеренно дифференцированная аденокарцинома маточной трубы	1	3,3
Тип мутации	30	100
Герминальная <i>gBRCA1</i>	26	86,6
Соматическая <i>sBRCA1</i>	2	6,6
Герминальная <i>gBRCA2</i>	2	6,6
Всего	30	100

Рис. 1. ВБП больных *BRCA*-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом.



В нашей работе представлены первые результаты наблюдательного исследования по оценке эффективности и переносимости поддерживающей терапии олапарибом в российской популяции пациенток с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 30 больных с платиночувствительными рецидивами РЯ (n=29, 96,7%) и РМТ (n=1, 3,3%) в возрасте 39–68 лет (средний возраст 52,4±7,17 года, медиана 55 лет), которые получали поддерживающую терапию олапарибом в условиях ежедневной клинической практики.

У 24 из 30 пациенток РЯ/РМТ был единственным (первым) ЗНО, у 6 (20%) из 30 пациенток выявлены первично-множественные ЗНО, а РЯ был метахронным:

- в 5 случаях ранее был диагностирован РМЖ, всем пациенткам проведено радикальное лечение, на момент выявления РЯ они наблюдались без прогрессирования/проявлений РМЖ;
- еще у 1 пациентки в анамнезе были метахронные раки правой и левой молочной железы, а также рак поджелудочной железы, диагностированный после 4-го рецидива

РЯ (по поводу всех этих ЗНО пациентке было проведено радикальное лечение, на момент включения в наблюдательную программу по поводу РЯ прогрессирования РМЖ и рака поджелудочной железы не выявлено).

Распределение пациенток по гистологическому строению опухоли представлено в табл. 1, в большинстве случаев выявлена низкодифференцированная серозная аденокарцинома (43,3%) или серозная аденокарцинома неуточненной дифференцировки (33,3%), реже выявлялась умеренно дифференцированная серозная папиллярная аденокарцинома (10%), остальные варианты представлены по 1 случаю.

Результаты определения мутаций *BRCA1/2* представлены в табл. 1. У большинства пациенток (86,6%) выявлены герминальные мутации *gBRCA1*, по 2 случая составили соматические мутации *sBRCA1* и герминальные мутации *gBRCA2*. Тип герминальной мутации *BRCA1* известен у 12 больных, в подавляющем большинстве случаев выявлена 5382insC (8/12 – 58,3%), другие мутации (4153delA, миссенс-мутация Q356R, 185delAG и C4357+1GA) составили по 1 наблюдению.

Все 30 пациенток имели платиночувствительный рецидив *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ, перед включением в исследование получали платиносодержащую ХТ и ответили (полностью, частично или минимально) на лечение. Ранее пациенткам было проведено от 2 до 11 линий ХТ (медиана числа линий – 2), каждая больная получила от 8 до 56 курсов лечения (медиана числа ранее полученных курсов – 12, в среднем – 17), таким образом, контингент включенных в исследование пациенток можно определить как интенсивно предлеченный. Олапариб назначался в качестве поддерживающей терапии после проведения ХТ по поводу 1–10-го рецидива РЯ/РМТ (медиана количества рецидивов – 1).

Последняя перед назначением олапариба линия терапии в большинстве случаев проводилась по схеме паклитаксел + карбоплатин (56,7%), значительно реже использовался режим доцетаксел + карбоплатин (13,3%), гемцитабин + карбоплатин (6,7%), паклитаксел + цисплатин (6,7%), доцетаксел + цисплатин (3,3%), карбоплатин или цисплатин в монокрежиме (6,7 и 3,3% соответственно), а также тройная комбинация паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (3,3%). В целом перед назначением олапариба комбинацию таксана с производным платины (± бевацизумаб) получали 90% (27/30) пациенток, монотерапию производными платины – 10% (3/30).

Таблица 2. Характеристика предшествующего лечения больных с платиночувствительными рецидивами РЯ/РМТ, получавших поддерживающую терапию олапарибом

Характеристики	абс.	%
Число предшествующих линий ХТ (от 2 до 11, медиана – 2)		
2	22	73,3
3	2	6,7
4	1	3,3
≥5	5	16,7
Режимы последней (перед назначением олапариба) линии ХТ		
Паклитаксел + карбоплатин	17	56,7
Доцетаксел + карбоплатин	4	13,3
Гемцитабин + карбоплатин	2	6,7
Паклитаксел + цисплатин	2	6,7
Доцетаксел + цисплатин	1	3,3
Карбоплатин	2	6,7
Цисплатин	1	3,3
Паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	1	3,3
Эффективность последней (перед назначением олапариба) линии ХТ		
Полный ответ	13	43,3
Частичный ответ	11	36,7
Положительная динамика в рамках стабилизации	6	20
Всего	30	100

Эффективность последней линии ХТ была оценена во всех случаях, полный ответ зарегистрирован в 43,3% наблюдений, частичный – в 36,7%. Еще у 20% больных отмечена положительная динамика, которая формально укладывалась в рамки минимальной регрессии и, соответственно, была классифицирована как стабилизация. Данные по характеру и эффективности предшествующей терапии представлены в табл. 2.

Режим лечения: олапариб в качестве поддерживающей терапии назначали в стандартной дозировке – по 400 мг 2 раза в сутки в капсулах ежедневно постоянно. Лечение продолжали до прогрессирования болезни/неприемлемой токсичности. Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами [18], оценка эффективности – каждые 2 цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [19].

ВВП болезни определялась как интервал времени от момента начала поддерживающей терапии олапарибом до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

ОВ определялась как интервал времени от момента начала поддерживающей терапии олапарибом до регистрации смерти пациентки от любой причины (на данный момент все включенные в исследование пациентки живы).

Результаты

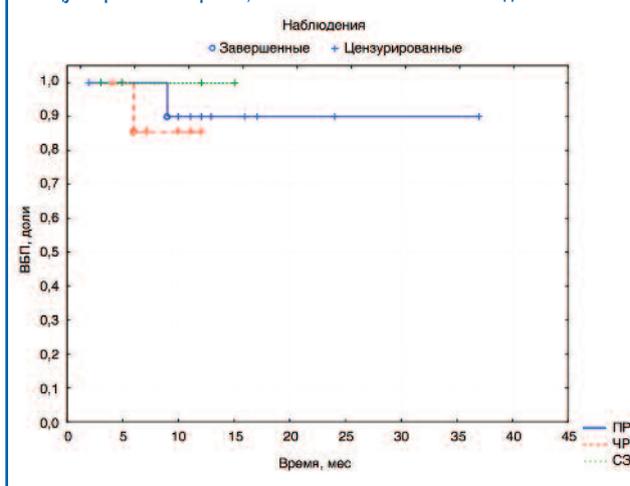
Оценка эффективности

Эффективность лечения оценена у всех 30 пациенток и включала оценку как непосредственной эффективности (объективный ответ), так и ВДП.

На момент начала поддерживающей терапии олапарибом полный ответ был зарегистрирован у 43,3% (13/30) больных, при медиане наблюдения 12 мес (от 2 до 37+ мес, в среднем 14±9,7 мес) медиана ВВП в этой группе не достигнута, прогрессирование зарегистрировано у 1 пациентки с 6-м рецидивом РЯ и неблагоприятным гистологическим вариантом опухоли (светлоклеточная аденокарцинома) через 9 мес от начала поддерживающей терапии.

Частичные ответы на последнюю линию ХТ были отмечены у 36,7% (11/30) больных. Очень важно, что на терапии олапарибом в этой группе были зарегистрированы 3 полные регрессии опухоли. При медиане наблюдения 7 мес (от 4 до 12+ мес, в среднем 7,7±3,29 мес) медиана ВВП также не достигнута, прогрессирование выявлено в 1 случае через 6 мес от начала поддерживающей терапии.

Рис. 2. ВВП больных BRCA-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом, в зависимости от ответа на последнюю линию ХТ.



Стабилизация процесса перед началом поддерживающей терапии олапарибом была зарегистрирована у 20% (6/10) больных. При медиане наблюдения 12 мес (от 3 до 17+ мес, в среднем 10,5±5,75 мес) случаев прогрессирования в этой группе не отмечено, у 1 пациентки на лечении олапарибом развился частичный ответ.

Таким образом, у 17 пациенток с проявлениями заболевания на момент начала приема олапариба мы оценили непосредственную эффективность лечения. Частота объективного ответа составила 23,5% (4/17), включая 3 полные и 1 частичную регрессию.

ВВП для всей группы включенных в исследование пациенток (n=30) представлена на рис. 1. При медиане времени наблюдения 10,5 мес (от 2 до 37+ мес) медиана ВВП не достигнута, 1-летняя ВВП составляет 89±7%.

ВВП больных BRCA-ассоциированным РЯ/РМТ, получающих поддерживающую терапию олапарибом, в зависимости от ответа на последнюю линию ХТ представлена на рис. 2. Существенных различий в эффективности поддерживающей терапии олапарибом между группами полного, частичного ответа или стабилизации не выявлено.

Оценка переносимости

Переносимость поддерживающей терапии олапарибом оценена у всех 30 пациенток, НЯ любой степени отмечены в 30,0% случаев (табл. 3). Наиболее частыми НЯ были лейкопения 1–2-й степени (6,7%), анемия (любой степени – 6,7%) и тромбоцитопения 1–2-й степени (6,7%), кроме того, зарегистрировано по одному случаю стоматита, кожной токсичности и нефротоксичности. Подавляющее большинство НЯ были 1–2-й степени, анемия 3-й степени развилась только у 1 (3,3%) пациентки и послужила причиной редукции дозы олапариба с 800 до 400 мг/сут. Еще у 1 пациентки на фоне исходного повышения уровня креатинина 1-й степени после предшествующей ХТ с цисплатином при стандартном дозовом режиме олапариба отмечено развитие нефротоксичности 2-й степени со снижением уровня клиренса креатинина до 46 мл/мин. После редукции дозы олапариба до 400 мг/сут показатели функции почек восстановились, пациентка продолжает получать олапариб и сохраняет достигнутый на предшествующей ХТ полный ответ.

Таким образом, редукция дозы олапариба в связи с НЯ выполнена у 2/30 (6,7%) больных, случаев прекращения терапии из-за токсичности или серьезных НЯ не было. В целом мы должны отметить очень хорошую переносимость препарата в широкой российской популяции пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ/РМТ.

Обсуждение

Несмотря на то, что представленные в публикации данные являются первым анализом, мы уже можем провести некоторые параллели с результатами международных клинических исследований. По общим характеристикам (возраст, локализация первичной опухоли, соотношение герминальных/соматических мутаций) популяция пациенток в нашем исследовании была похожа на популяцию в исследованиях 19 (подгруппа с мутациями *BRCA*) и SOLO2/ENGOT-Ov21. Однако в международных исследованиях включали только больных с объективным ответом на последнюю линию ХТ (100%), тогда как в нашем исследовании таких случаев было 80%, а в 20% наблюдений отмечалась стабилизация процесса. Несмотря на это, первые результаты нашего исследования оказались очень обнадеживающими: при медиане наблюдения 10,5 мес медиана ВБП не достигнута, 1-летняя ВБП достигает 89±7%, тогда как в исследовании 19 (ретроспективный анализ подгруппы с мутациями *BRCA*) медиана ВБП составила 11,2 мес и, соответственно, 1-летняя ВБП была менее 50% [13]. С другой стороны, в исследовании III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21, которое включало только пациенток с мутациями *BRCA* (и, соответственно, представленный анализ был проспективным), медиана ВБП на поддерживающей терапии олапарибом была значительно выше и достигла 19,1 мес [16]. В любом случае наши данные по ВБП являются пока незрелыми и требуют дальнейших наблюдений и анализа.

При оценке токсичности мы должны отметить значительно лучшую переносимость олапариба в неотобранной популяции российских пациенток в условиях реальной клинической практики (табл. 4). Так, в нашей когорте лю-

Таблица 3. НЯ на поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ

НЯ	абс.	%
Лейкопения 1–2-й степени	2	6,7
Анемия 2-й степени	1	3,3
Анемия 3-й степени	1	3,3
Тромбоцитопения 1–2-й степени	2	6,7
Стоматит 2-й степени	1	3,3
Кожная токсичность 2-й степени	1	3,3
Нефротоксичность 2-й степени	1	3,3
Всего случаев НЯ	9	30,0
Всего больных	30	100

бое НЯ отмечено у 30% пациенток, а частота НЯ 3-й степени составила только 3,3% (это был единственный случай анемии 3-й степени), тогда как в исследованиях 19 (подгруппа с мутациями *BRCA*) [13] и SOLO2/ENGOT-Ov21 [16] частота и степень тяжести НЯ была более значительной. В когорте с мутациями *BRCA* из исследования 19 общая частота НЯ была в 3 раза выше, чем отмечено нами, и достигала 97%, анемия 3-й степени и выше отмечена у 5% пациенток, нейтропения 3-й степени и выше – 4%, утомляемость 3-й степени и выше – 7% [13]. Так как переносимость олапариба не зависит от мутации *BRCA*, мы привели данные по редукции дозы олапариба или прекращению терапии вследствие НЯ для всей группы, получавшей препарат в исследовании 19 (и *BRCAm*, и *BRCAwt*, n=136): частота редукции дозы достигла 25% против 6,7% в нашей популяции, прекращение терапии из-за токсичности – 6% против 0% соответственно. В рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 частота НЯ была также более значительной, чем в нашей когорте: анемия 3-й степени и выше зарегистрирована в 19% случаев, нейтропения 3-й степени и выше – 5%, утомляемость/астения 3-й степени и выше – 4% (см. табл. 4) [16]. Интересно также, что в нашем наблюдательном исследовании не отмечено ни одного случая значимой утомляемости или астении.

Заключение

Появление нового высокоэффективного препарата, расширяющего арсенал доступных лечебных опций, всегда является очень важным событием, однако требует от онколога, работающего непосредственно «у постели больного», не только знания литературных данных, но и их переработки и адаптации к условиям реальной клинической практики. С этих позиций проведение наблюдательного исследования может предоставить неоценимые по важности сведения для клинициста. Особенно важны такие данные для назначения пероральных препаратов, к которым относится олапариб. С одной стороны, благодаря своей пероральной форме и амбулаторному применению, препарат существенно снижает нагрузку на врача и пациента и позволяет по-

Таблица 4. Сравнительный анализ НЯ на поддерживающей терапии олапарибом у больных с платиночувствительными рецидивами *BRCA*-ассоциированного РЯ/РМТ (%)

Показатель/степень	Наблюдательное исследование в российской популяции (<i>BRCAm</i>), олапариб, капсулы (n=30)	Исследование 19, подгруппа олапариба (<i>BRCAm</i> и <i>BRCAwt</i>), олапариб, капсулы (n=74) [13]	Исследование SOLO2/ENGOT-Ov21 (<i>BRCAm</i>), олапариб, таблетки (n=195) [16]
Любое НЯ	30	97	98,5
Любое НЯ ≥3-й степени	3,3	22*	36,9
Серьезное НЯ	0	9	18
Анемия ≥3-й степени	3,3	5	19
Астения ≥3-й степени	0	7	4
Нейтропения ≥3-й степени	0	4	5
Редукция дозы из-за НЯ	6,7	25*	25,1
Прекращение терапии из-за НЯ	0	6*	10,8

*Анализ для всей группы, получавшей олапариб (*BRCAm* и *BRCAwt*, n=136) [16].

следнему вести обычный образ жизни без ограничений, накладываемых регулярными госпитализациями и необходимостью внутривенного введения цитостатиков. С другой стороны, это несколько усложняет задачу отслеживания побочных реакций и требует высокой информированности не только врача, но и больного, а также обеспечения эффективного мониторинга возможных НЯ.

Как показало наше наблюдательное исследование, проведенное в российской популяции пациенток в условиях реальной клинической практики, при медиане наблюдения на момент первого анализа 10,5 мес (от 2 до 37+ мес) медиана ВВП не была достигнута. В группе больных с проявлениями болезни (частичный ответ или стабилизация на последней

линии ХТ) олапариб обеспечил 23,5% объективных ответов, максимальная продолжительность приема препарата составила 37+ мес. Частота развития НЯ была низкой, подавляющее большинство (96,7%) относилось к 1–2-й степени, случаев прекращения терапии в связи с токсичностью не зарегистрировано.

Таким образом, олапариб является новой высокоэффективной опцией поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного РЯ/РМТ после завершения этапа платиносодержащей ХТ. Полученные данные по безопасности позволяют рекомендовать препарат для широкого использования в амбулаторном режиме в рутинной клинической практике.

Литература/References

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information (6/3/2011); p.3–7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2017. / *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost)*. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. M., 2017. [in Russian]
3. Press JZ, DeLuca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008; 8: 17.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
5. Любченко ЛН, Бартенева ЕИ, Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; 2: 53–61. / *Lyubchenko LN, Barteneva EI, Abramov IS. i dr. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy i yaichnikov. Zlokachestvennyye opuboli*. 2013; 2: 53–61. [in Russian]
6. Daniels MS, Babb SA, King RH et al. Underestimation of risk of a BRCA1 or BRCA2 mutation in women with high-grade serous ovarian cancer by BRCAPRO: a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1249–55.
7. Hamel N et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 (3): 300–6.
8. Patel JN. Differences in pharmacology, toxicities key to clinical use of PARP inhibitors. *HemOnc Today*, March 10, 2018.
9. Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917–21.
10. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434: 913–7.
11. Evers B, Drost R, Schut E et al. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3916–25.
12. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in tumours from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0900212
13. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–92.
14. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852–61.
15. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: an interim analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl. 15): abst 5501.
16. Lederman JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 16 (1): 1579–89.
17. Pujade-Lauraine E, Lederman JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 18 (9): 1274–84.
18. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
19. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenbauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.

Сведения об авторах

- Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» E-mail: artamonovae@mail.ru
 Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Аксарин Алексей Александрович – канд. мед. наук, рук. онкологического центра БУ СОКБ
 Анциферова Татьяна Анатольевна – зав. отд-нием онкологии ГБУЗ ГП №195 ДЗМ
 Белоногов Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №1 ГБУЗ МГОБ №62
 Билан Евгений Викторович – зав. окружным онкологическим центром БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, гл. внештатный специалист-онколог ДЗ ХМАО-Югры
 Биленко Сергей Николаевич – врач-онколог ГБУЗ ГП №218 ДЗМ
 Варвус Иван Михайлович – врач-онколог ГБУЗ ГП №218 ДЗМ
 Горковенко Елена Александровна – врач-гинеколог, ГБУЗ МО «Электростальская центральная городская больница»
 Еникеев Рафаэль Фаридович – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД, Казань
 Ермолаева Алла Мстиславовна – зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ НО НОКОД
 Крамская Людмила Викторовна – зав. 3-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д.Плетнева» ОД ДЗМ
 Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Печеный Александр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог, поликлиническое отд-ние БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»
 Сафина Суфия Зыевна – канд. мед. наук, зав. отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, Казань
 Чуприянова Татьяна Владимировна – зам. глав. врача ГБУЗ ПК ПКОД
 Чухуа Гига Гиглаевич – врач-онколог, отд-ние химиотерапии №3 ГАУЗ РКОД, Казань
 Шемякина Алла Ивановна – врач-онкогинеколог, ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница»
 Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием дневного стационара ГБУЗ МО МООД

Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы

И.В.Колядина^{✉1,2}, И.В.Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉irinakolyadina@yandex.ru

В обзоре проанализирована роль капецитабина и эрибулина в терапии HER2-негативного распространенного рака молочной железы (РМЖ) у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. Описаны механизм противоопухолевого действия капецитабина и эрибулина, эффективность препаратов при различных биологических подтипах заболевания, а также проанализирована безопасность терапии данным цитостатиками у больных РМЖ. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности монотерапии эрибулином по сравнению с терапией капецитабином в качестве 2-й линии лечения распространенного HER2-негативного РМЖ.

Ключевые слова: HER2-негативный метастатический рак молочной железы, химиотерапия капецитабином, химиотерапия эрибулином, эффективность химиотерапии при антрациклин- и таксан-резистентном раке молочной железы, общая выживаемость, профиль безопасности эрибулина и капецитабина.

Для цитирования: Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29

Review

The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer

I.V.Kolyadina^{✉1,2}, I.V.Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

The review analyzed the role of capecitabine and eribulin in the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer in patients pre-treated with anthracyclines and taxanes. The mechanism of the antitumor action of capecitabine and eribulin, the efficacy in various biological subtypes of breast cancer and safety of treatment is described. The results of a comparative analysis of the efficacy and safety of eribulin monotherapy compared with capecitabine therapy as a second-line treatment for advanced HER2-negative breast cancer are presented.

Key words: HER2-negative metastatic breast cancer, capecitabine chemotherapy, eribulin chemotherapy, chemotherapy efficacy for anthracycline and taxane-resistant breast cancer, overall survival, safety profile of eribulin and capecitabine.

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29

Несмотря на внедрение программ ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ), совершенствование локальных методов лечения, появление современных противоопухолевых агентов, лечение и прогноз диссеминированных стадий заболевания остаются весьма неудовлетворительными [1]. Для ряда биологических подтипов РМЖ (люминальный и HER2-положительный подтип) открыты важные биологические мишени в опухоли, которые с успехом используются для назначения таргетной терапии как при ранних, так и при распространенных стадиях [2]. Большинство пациенток с гормоноположительным HER2-негативным распространенным РМЖ успешно получают эндокри-

нотерпию и в течение длительного времени имеют хороший контроль над заболеванием при низкой токсичности лечения. Однако в ряде случаев отмечается резистентность даже к современным режимам эндокринотерапии, что делает целесообразным переход на химиотерапию; кроме того, у пациенток с наличием висцерального криза проведение химиотерапии необходимо для купирования жизнеугрожающих симптомов [3]. Прогноз болезни при распространенном тройном негативном РМЖ по-прежнему остается фатальным, как ввиду агрессивного течения заболевания, так и ввиду отсутствия потенциальных мишеней для эффективной противоопухолевой терапии, именно поэтому выбор цитостатика с максимальным эффективным потенциалом является решающим в судьбе больных [4, 5].

Выбор лекарственного режима для 1-й линии терапии метастатического HER2-негативного РМЖ обычно не вызывает трудностей; безусловно, антрациклины и таксаны приоритетны. Однако именно цитостатики ввиду их высокой эффективности являются основой современных адьювантных и неадьювантных режимов у пациенток с РМЖ. Реиндукция антрациклинами и/или таксанами при прогрессировании возможна и используется, как правило, у пациенток со сроком прогрессирования более 1 года и отсутствием противопоказаний к их повторному применению. Однако дозозамещающая кардиальная токсичность антрациклинов ограничивает их повторное использование при лечении распространенных стадий, а прогрессирование на фоне лечения или выраженная токсичность от применения таксанов (нейтропения, нередко фибрильная) на практике ограничивает их дальнейшее использование [6, 7].

Выбор лекарственного режима для пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, нередко заводит онколога в тупик. В онкологическом «портфеле» имеется несколько цитостатиков, потенциально активных при РМЖ: капецитабин, винорелбин, эрибулин, гемцитабин и др. Данные об активности этих препаратов при распространенном РМЖ весьма вариабельны и, как правило, зависят не только от самого цитостатика, но и от линии терапии, включения партнера цитостатика в комбинированные режимы, наличия/отсутствия висцеральных метастазов и даже от биологического подтипа заболевания [6–11]. Однако очень важна доказательная база эффективности использования противоопухолевого агента при распространенном HER2-негативном РМЖ, основанная на крупных рандомизированных исследованиях.

Роль капецитабина в лечении распространенного HER2-негативного РМЖ

Капецитабин является активным противоопухолевым агентом и применяется для лечения ряда солидных злокачественных опухолей, включая и РМЖ [7, 9, 10, 12]. Эффективность капецитабина у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, объясняется особым механизмом действия, позволяющим реализовать противоопухолевый ответ как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками и таргетными препаратами даже в случае развития лекарственной резистентности. Капецитабин является пероральным цитостатиком, который должен пройти сложный 3-ступенчатый процесс фосфорилирования для обретения противоопухолевой активности. После приема внутрь капецитабин полностью всасывается в кишечнике, метаболизм происходит в печени с образованием 5-дезоксифторидина (5-ДФЦТ), далее под действием фермента цитидиндезаминазы 5-ДФЦТ превращается в 5-дезоксифторурацил, и, наконец, уже в опухолевой ткани под действием фермента тимидинфосфорилазы он превращается в активный 5-фторурацил. Активность тимидинфосфорилазы в опухоли существенно выше, чем в здоровой ткани, что позволяет создать высокую локальную концентрацию активного цитостатика, реализовать высокий противоопухолевый ответ при минимальном повреждающем воздействии на окружающие ткани. В опухолевых клетках 5-фторурацил метаболизируется до 5-фторуридина трифосфата и 5-фтор-2-дезоксифторуридина монофосфата; эти производные повреждают синтез ДНК опухолевой клетки, процессинг РНК и синтез белка. Таким образом, путь превращения капецитабина в эффективный антиметаболит напрямую зависит от целого ряда факторов: от всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте, активности ферментов печени и, самое главное, от активности тимидинфосфорилазы в самой опухолевой ткани, которая может существенно варьировать. Совместное применение капецитабина с лучевой терапией или другими цитостатиками (например, доцетакселом) позволяет повысить противоопухолевую активность капецитабина за счет усиления активности ключевого фермента тимидинфосфорилазы [12–17].

Эффективность монотерапии капецитабином во 2-й линии лечения метастатического HER2-негативного РМЖ у

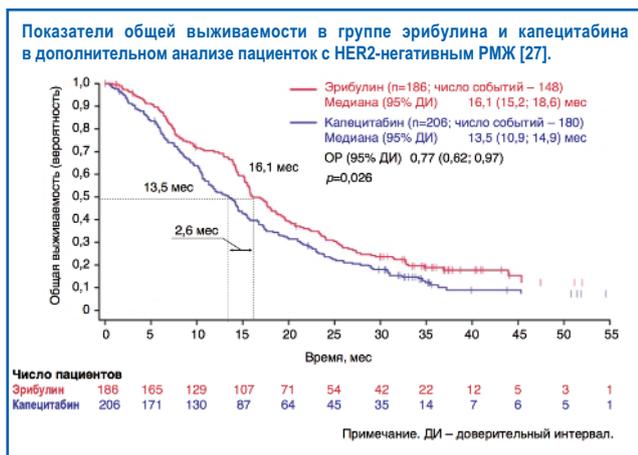
пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, представлена в нескольких нерандомизированных исследованиях последних лет (M.Giabert, 2011; J.Hong и соавт., 2015; I.Park и соавт., 2018). Результаты анализа говорят об умеренной эффективности препарата: уровень объективного ответа – 23–33%, медиана выживаемости без прогрессирования – не более 6 мес, медиана общей выживаемости – 18–24 мес. Однако не все пациентки имели хороший ответ опухоли на монотерапию капецитабином: время ответа на терапию превысило 12 мес при люминальном раке, в то время как у пациенток с тройным негативным РМЖ выживаемость без прогрессирования составила всего 2,5 мес, а риск дальнейшего прогрессирования был в 2 раза выше (отношение рисков – ОР 2,09, $p=0,015$) [18–20].

Аналогичные данные мы видим в исследовании T.Babacan и соавт. (2015 г.), в котором монотерапии капецитабином в качестве 1-й линии лечения получали 109 пациенток с метастатическим HER2-негативным РМЖ [21]. Авторами показано, что монотерапия капецитабином малоэффективна при тройном негативном РМЖ: уровень объективного ответа составил всего 16%, медиана выживаемости без прогрессирования – 4 мес, а медиана общей выживаемости – 21 мес. В противоположность этому, результаты лечения у пациенток с люминальными карциномами весьма обнадеживающие: уровень объективных ответов достиг 38%, медиана выживаемости без прогрессирования – 9 мес, а медиана общей выживаемости составила 33 мес; $p<0,01$ [21]. Таким образом, эффективность монотерапии капецитабином напрямую зависела от линии лечения и от биологического подтипа РМЖ; наибольший ответ имели пациентки с люминальными карциномами, в то время как при тройном негативном раке уровень ответа был достаточно низок, даже в случае использования препарата в качестве терапии 1 и 2-й линии терапии.

Роль эрибулина в лечении распространенного HER2-негативного РМЖ

Эрибулин – цитостатический агент, синтетический аналог галихондрина В, продемонстрировавший эффективность при антрациклин- и таксан-резистентном РМЖ. Препарат не обладает перекрестной резистентностью с таксанами и винкаалкалоидами и обладает уникальными механизмами противоопухолевой активности. С одной стороны, эрибулин является «концевым ядом» и обладает прямым цитотоксическим эффектом: присоединяясь к концам микротрубочек, препарат препятствует их росту и индуцирует формирование неактивных тубулиновых агрегатов, что приводит к необратимой остановке клеточного цикла в фазе G2-M и апоптозу [22–25]. Кроме того, эрибулин активен по отношению к bIII-тубулину (изоформе, экспрессируемой опухолевыми клонами, резистентными к таксанам). Важна роль эрибулина в индукции апоптоза, которая достигается путем фосфорилирования Bcl2, выделения цитохрома C, активизации каспаз 3 и 9-го типов, а также расщепления PARP. Экспериментальные исследования подтвердили, что эрибулин способствует ремоделированию сосудистого русла, благодаря чему системная химиотерапия становится более эффективной, а также существенно влияет на эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток, существенно снижая агрессивный потенциал опухоли. Таким образом, противоопухолевая активность эрибулина является многонаправленной, что потенциально позволяет достигать ответа даже при резистентном к другим режимам лечения РМЖ [22–25].

Эффективность монотерапии эрибулином при HER2-негативном метастатическом РМЖ у больных, предлеченных антрациклинами и таксанами, наглядно продемонстрирована в объединенном анализе двух крупных рандомизированных исследований 301 и 305 (X.Pivot, 2016) [26]. В анализ включены 1644 пациентки с предшествующей терапией антрациклинами и таксанами (≥ 1 линии терапии метастатического РМЖ); 946 пациенток получили химиотерапию эрибулином; 698 – другими цитостатиками (группа контроля). При сравнении результатов терапии в общей группе



был показан значимый выигрыш у пациенток, получивших лечение эрибулином, по сравнению с любой другой химиотерапией как в показателях выживаемости без прогрессирования (ОР 0,87, $p=0,017$), так и в общей выживаемости (ОР 0,85, $p=0,002$). Но наиболее значимые данные были получены при подгрупповом анализе; так, при терапии эрибулином снижение риска дальнейшего прогрессирования было весомо как для пациенток с люминальными карциномами (ОР 0,84, $p=0,031$), так и для больных тройным негативным раком (ОР 0,77, $p=0,028$). При сравнении показателей общей выживаемости было отмечено снижение риска смерти при терапии эрибулином при тройном негативном РМЖ на 28% (ОР 0,72, $p=0,006$), на 13% – при люминальных раках (ОР 0,87, $p=0,058$), на 25% – при HER2+ подтипе (ОР 0,75, $p=0,051$). Как итог, медиана общей выживаемости в группе эрибулина достигла 15,0 мес по сравнению с терапией другими цитостатиками (12,6 мес), $p<0,01$, а максимальный выигрыш в назначении эрибулина имели пациентки с HER2-негативным РМЖ (15,1мес vs 12,0 мес, $p<0,01$) и, особенно, больные с тройным негативным подтипом (12,4 мес vs 8,1 мес, $p<0,01$). Очень важно, что существенный выигрыш в назначении эрибулина имели пациентки с массивной опухолевой нагрузкой: с висцеральным поражением (ОР 0,87, $p=0,025$) и при мультиорганном метастазировании (ОР 0,79, $p=0,002$) [26].

Таким образом, эффективность эрибулина подтверждена в крупных рандомизированных исследованиях у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. Важно, что значимый выигрыш в назначении эрибулина в снижении риска дальнейшего прогрессирования и смерти имели все пациентки с HER2-негативным метастатическим РМЖ, включая и больных тройным негативным раком [26].

Сравнение эффективности и безопасности монотерапии капецитабином и эрибулином при HER2-негативном РМЖ

Капецитабин и эрибулин являются цитостатиками, рекомендуемыми для 2-й и последующих линий химиотерапии HER2-негативного РМЖ; онкологов привлекает эффективность препаратов в монотерапии, благоприятный профиль безопасности лечения и отсутствие кумулятивной токсичности, что позволяет проводить лечение длительное время [6, 7, 23]. Поэтому весьма интересны результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности монотерапии капецитабином и эрибулином у пациенток с метастатическим РМЖ.

В открытое исследование III фазы 301 (NCT00337103) по сравнению эффективности терапии эрибулином или капецитабином были включены 1102 пациентки с метастатическим РМЖ, получившие 3 и менее линий предшествующей химиотерапии; рандомизация в группы 1:1 [27]. Первая группа получала монотерапию эрибулином в дозе 1,4 мг/м² в 1 и 8-й дни, каждые 3 нед; 2-я группа получала монотерапию капецитабином в дозе 1250 мг/м² в 1–14-й дни 21-дневного цикла. При первичном анализе различия в группах не до-

стигли статистической значимости: медиана общей выживаемости составила 15,9 мес (группа эрибулина) vs 14,5 мес (группа капецитабина), $p=0,056$, медиана выживаемости без прогрессирования – 4,1 мес vs 4,2 мес соответственно, $p=0,30$.

Однако при первичном анализе не учитывалось, что в исследовании 15% пациенток имели HER2+ подтип заболевания, при котором очень важно наличие анти-HER2-терапии. По дизайну исследования на момент проведения лечения эрибулином или капецитабином пациентки не получали анти-HER2-терапию, но они могли ее получать до включения в исследование и, кроме того, после дальнейшего прогрессирования.

Поэтому при проведении подгруппового анализа были включены только пациентки с HER2-негативным РМЖ, получавшие эрибулин или капецитабин во 2-й линии терапии метастатического РМЖ, 392 больные, терапию эрибулином получили 186 женщин, терапию капецитабином – 206 пациенток. Очень важно, что доля пациенток с тройным негативным раком была идентична в анализируемых группах: 39,2% – в группе эрибулина и 35% – в группе капецитабина [27].

При сравнении результатов лечения пациенток с HER2-негативным РМЖ были отмечены идентичный уровень объективных ответов в группе эрибулина и капецитабина (9,7% vs 8,7%, $p=0,86$) и сходные показатели медианы выживаемости без прогрессирования (4,2 мес vs 4,0 мес соответственно, $p=0,192$).

Результаты подгрупповых анализов с точки зрения доказательной медицины нельзя приравнять к первичному анализу. Однако подгрупповой анализ дает возможность выделить группы пациенток, получающих большее преимущество от терапии. Так, показатели общей выживаемости были зачимо выше у пациенток из группы эрибулина: медиана общей выживаемости достигла 16,1 мес, в то время как у пациенток, получивших лечение капецитабином, составила 13,5 мес, риск смерти при HER2-негативном РМЖ снизился на 23% (ОР 0,77, $p<0,05$); см. рисунок [27].

Профиль безопасности терапии в группах эрибулина и капецитабина был предсказуем и соответствовал предшествующим исследованиям. Однако нежелательные явления в группах существенно различались; так, у пациенток, получающих лечение эрибулином, наиболее часто были отмечены нейтропения (53,3%), алоpecia (34,8%), лейкопения (31,0%), периферическая нейропатия (23,9%) и анемия (21,2%); причем нейтропения 3 и 4-й степени была отмечена у 43,5% пациенток. У больных, получающих лечение капецитабином, превалировали ладонно-подошвенный синдром (48,3%), диарея (24,9%), тошнота (21%), анемия (19,5%) и рвота (19%). Таким образом, терапия капецитабином сопровождалась ухудшением качества жизни (развитием тошноты, рвоты и диареи) у каждой 4-й пациентки, что не было отмечено в группе больных, получивших лечение эрибулином [27].

Резюмируя данный сравнительный анализ, хочется отметить, что и капецитабин, и эрибулин являются активными цитостатическими агентами для лечения распространенного HER2-негативного РМЖ. Имея уникальные механизмы развития противоопухолевого ответа, препараты показали свою эффективность у больных, предлеченных антрациклинами и таксанами. Однако результаты исследований показали зависимость эффективности капецитабина от линии лечения и от биологического подтипа опухоли; наибольший ответ от применения капецитабина имели пациентки с люминальными карциномами, в то время как при тройном негативном РМЖ уровень ответа был достаточно низок, даже в случае использования препарата в качестве терапии 1 и 2-й линии. В противоположность этому, для эрибулина характерна высокая эффективность при различных биологических подтипах заболевания, включая и тройной негативный рак, во 2-й и последующих линиях терапии. Прямой сравнительный анализ оценки эффективности лечения метастатического HER2-негативного РМЖ показал преимущество эрибулина над капецитабином с существенным снижением риска смерти (на 23%) для всех больных; кроме того, терапия эрибулином позволила сохранить высокое качество жизни на протяжении всего лечения.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература/References

- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014; 64 (1): 9–29.
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 16 (4): 10–20. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). *Journal of Modern Oncology*. 2014; 16 (4): 10–20. [in Russian]
- Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2018; 95: 93–101. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.013
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96:17–24.
- Prat A, Adamo B, Cheang MC et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013; 18 (2): 123–33.
- Ngan RKC. Management of hormone-receptor positive human epidermal receptor 2 negative advanced or metastatic breast cancers. *Ann Transl Med* 2018; 6 (14): 284. DOI: 10.21037/atm.2018.06.11
- Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (5S): 605–10. DOI: 10.6004/jncn.2018.0043
- Hayashida T, Jimo H, Mori K et al. Phase II trial of eribulin mesylate as a first- or second-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single-arm trial. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 701. DOI: 10.1186/s12885-018-4628-7
- Iizumi S, Shimomura A, Shimoi T et al. Efficacy of capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with or without prior treatment with fluoropyrimidine: a retrospective study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018. DOI: 10.1007/s00280-018-3617-5
- Montagna E, Bagnardi V, Canello G et al. Metronomic Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase II Trial. *Breast Care (Basel)* 2018; 13 (3): 177–81. DOI: 10.1159/000487630
- Egger SJ, Willson ML, Morgan J. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 23 (6): CD003374. DOI: 10.1002/14651858.CD003374.pub4
- Stein J, Mann J. Specialty pharmacy services for patients receiving oral medications for solid tumors. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (11): 775–96. DOI: 10.2146/ajhp150863
- Поддубная И.В., Колядина И.В. Эффективная терапия рака молочной железы препаратами для перорального приема. *Современная онкология*. 2009. 11 (3): 36–8. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV. Effektivnaya terapiya raka molochnoi zhelezy preparatami dlia peroral'nogo priema. *Journal of Modern Oncology*. 2009. 11 (3): 36–8. [in Russian]
- Li YS, Yang Q, Qi M et al. Evaluation of the clinical benefits of adjuvant capecitabine monotherapy in elderly women with breast cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol* 2017; 7 (4): 661–6. DOI: 10.3892/mco.2017.1351
- Поддубная И.В., Колядина И.В., Макаренко Н.П. Сборник клинических случаев длительного применения препарата кселода. Под ред. И.В.Поддубной. М., 2012. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV, Makarenko NP. Sbornik klinicheskikh sluchaev dlitel'nogo primeneniia preparata kseloda. Pod red. IV.Poddubnoi. М., 2012. [in Russian]
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Капецитабин в адъювантной терапии рака молочной железы. *Современная онкология*. 2010; 12 (3): 23–7. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Kapetsitabin v ad'iuvantnoi terapii raka molochnoi zhelezy. *Journal of Modern Oncology*. 2010; 12 (3): 23–7. [in Russian]
- Инструкция по препарату Капецитабин. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2696.htm / Инструкция по препарату Капецитабин. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2696.htm [in Russian]
- Hong JY, Park YH, Choi MK. Characterization of Durable Responder for Capecitabine Monotherapy in Patients With Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; 15 (5): e287–92. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.04.004
- Gilbert M, Bertucci F, Esterni B et al. Capecitabine after anthracycline and taxane exposure in HER2-negative metastatic breast cancer patients: response, survival and prognostic factors. *Anticancer Res* 2011; 31 (3): 1079–86.
- Park IH, Im SA, Jung KH et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Res Treat 2018. DOI: 10.4143/crt.2017.562. *Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01)*.
- Babacan T et al. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. *Tumori* 2015; 101 (4): 418–23.
- McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (9): 745–55. DOI: 10.2146/ajhp110237
- Aseyev O, Ribeiro JM, Cardoso F. Review on the clinical use of eribulin mesylate for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (4): 589–600. DOI: 10.1517/14656566.2016.1146683
- O'Shaughnessy J, McIntyre K, Schwartzberg L et al. Impact of prior anti-PD1/PDL1 or taxane use on eribulin effectiveness as first-line treatment for metastatic breast cancer: results from two phase 2, multicenter, single-arm studies. *Springerplus* 2015; 4: 532. DOI: 10.1186/s40064-015-1322-y
- Электронный ресурс. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/21/6615> / <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/21/6615> / <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/21/6615> [in Russian]
- Pivot X. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1525–31. DOI:10.1093/annonc/mdw203
- Pivot X, Im SA, Guo M et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4

Сведения об авторах

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательского центра, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО

Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага

М.А.Крыловецкая^{✉1}, И.Г.Комаров², Д.А.Карселадзе²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉mariyakrilo@gmail.com

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Меланома характеризуется бурным и ранним метастазированием. Чаще всего метастазами поражаются регионарные лимфатические узлы. Метастазы меланомы могут быть первыми обращающими на себя внимание признаками распространенности процесса и единственным проявлением заболевания. Пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составляют примерно от 1 до 8% от всех случаев меланомы и до 12,6% – среди всех случаев метастазов злокачественной опухоли без первичного очага. Понимание особенностей клинического течения метастазов меланомы без выявленного первичного очага необходимо для определения прогноза заболевания. В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания и характерным особенностям клинического течения в зависимости от локализации опухоли.

Ключевые слова: меланома, метастазы меланомы без выявленного первичного очага, прогноз, выживаемость, иммуногистохимическое исследование, комбинированное лечение.

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Комаров И.Г., Карселадзе Д.А. Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.30-34

Review

Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary

М.А.Krylovetzkaya^{✉1}, I.G.Komarov², D.A.Karseladze²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉mariyakrilo@gmail.com

Abstract

Melanoma is a malignant tumor that originates in melanocytes. Melanoma is characterized by rapid and early development of metastatic disease. Most often, metastases develop in regional lymph nodes. Metastases of melanoma can be the first signs of advanced process and the only manifestation of the disease. Patients with metastatic melanoma of unknown primary site represent approximately 1 to 8% of all cases of melanoma and up to 12.6% of all cases of metastatic melanoma of unknown primary site. The understanding of clinical course of metastatic melanoma of unknown primary is necessary to determine disease prognosis. This article shows the analysis of issues devoted to the description of the clinical manifestations of the disease and the characteristics of the clinical course, depending on the localization of the tumor.

Key words: melanoma, metastatic melanoma of unknown primary, prognosis, survival, immunohistochemical study, combined treatment.

For citation: Krylovetzkaya M.A., Komarov I.G., Karseladze D.A. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.30-34

Введение

Понятие «метастаз опухоли без выявленного первичного очага» (синонимы: «метастаз опухоли с неизвестным первичным очагом», «метастаз опухоли из невыявленного первичного очага» – cancer of unknown primary, unknown primary cancer или occult cancer) появилось в 1970-х годах. Оно использовалось для характеристики пациентов с наличием гистологически подтвержденных метастазов злокачественной опухоли, у которых подробное клиническое обследование не позволяло выявить источник метастазирования, локализация которого к моменту начала лечения не была определена. По данным разных авторов, такие паци-

енты составляют от 0,5 до 8% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, большинство пациентов в возрасте старше 50 лет [3].

Частота случаев, когда онкологическое заболевание диагностируется по наличию метастазов, а локализация первичной опухоли даже при тщательном патологоанатомическом исследовании неизвестна, составляет от 3 до 15% случаев от всех онкологических заболеваний. При этом локализация первичного очага определяется при жизни в среднем у 30–40% пациентов, на аутопсии патологоанатомы находят первичный опухолевый очаг чаще – в 60–70% случаев. Причины того, что даже на аутопсии не удастся выявить первич-

ный очаг, не установлены. Одним из возможных объяснений считается возможность развития спонтанной регрессии первичной опухоли, в том числе после диссеминации. Эта биологическая особенность хорошо документирована при злокачественной меланоме. Возможно, такая особенность связана с тем, что иммунная система подавляет рост первичной опухоли, но по непонятным причинам не способна воздействовать на метастазы. Однако неприятной особенностью онкозаболевания с метастазами без выявленного первичного очага зачастую является быстрая прогрессия. Средняя продолжительность жизни пациентов без первичного очага опухоли, но с 3 и более очагами поражения (на их долю приходится приблизительно 40% подобных случаев) составляет всего 3 мес [4].

Метастазы меланомы могут быть первыми обращающимися на себя внимание признаками распространенности процесса и единственным проявлением заболевания. Пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составляют примерно от 1 до 8% всех случаев меланомы и до 12,6% – среди всех случаев метастазов злокачественной опухоли без первичного очага [9–11]. Это такая ситуация, когда уже на первом этапе, при обращении пациента, выявляются метастазы меланомы, но при этом не удается обнаружить опухоль, которая стала источником метастазов [5]. У пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага при обращении могут иметь место как метастазы в лимфатических узлах (ЛУ), так и отсевы во внутренних органах. По некоторым наблюдениям, у большинства больных (до 75%) метастазы локализовались более чем в 5 органах [12–14]. Наиболее частым является метастазирование в периферические ЛУ. Метастатическому поражению подвержены любые группы ЛУ. Отмечается, что у таких больных чаще поражаются подмышечные ЛУ (35,3%). ЛУ шеи поражаются в 29,4% случаев; в 2,9% – шейно-надключичные; в 14,7% – паховой области, в 8,8% – пахово-подвздошной области, в 8,8% – поражение более двух коллекторов ЛУ. В 69,1% случаев отмечено множественное поражение ЛУ, в 17% имелись висцеральные метастазы. Исследователям удалось установить, что метастазы меланомы без выявленного первичного очага в 2,5–3 раза чаще встречаются у мужчин (64,7%), чем у женщин (35,3%). Возраст больных составлял от 17 до 79 лет, в среднем 42,3 года. Продолжительность анамнеза составляла от 1 мес до 3 лет, в среднем 5,1 мес [11, 15–18].

В связи со сказанным справедливо полагать, что реальные возможности улучшения качества жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага можно ожидать при ранней и точной оценке распространенности процесса и его своевременном адекватном лечении.

Методы диагностики метастазов меланомы без выявленного первичного очага

Известно, что меланома может локализоваться не только в коже, но и в других органах и тканях. На кожную форму заболевания приходится порядка 90% случаев, в 7% встречается глазная форма, при которой чаще всего поражается сетчатка, и лишь в 1–3% случаев меланома возникает на слизистых оболочках прямой кишки и гениталий, полости рта и носовых пазух, оболочек головного и спинного мозга [2]. Учитывая этот факт, пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага наряду с осмотром кожных покровов обязательно должны быть подвергнуты тщательному клиническому обследованию слизистых оболочек и внутренних органов [11, 14]. Еще в 1963 г. T.Das Gupta и соавт. предложили включить в медицинские осмотры пациентам с метастазами меланомы без выявленного первичного очага офтальмоскопию и осмотр аногенитальной области [19].

Усовершенствование методов ультразвуковой и эндоскопической диагностики, появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предоставили целый ряд новых возможностей для визуализации новообразований и выявления скрытых опухолей. В литературе встречаются оценки эф-

фективности совместного применения КТ и МРТ, а также ПЭТ и КТ в диагностике пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага [20, 21]. Чувствительность совместного применения этих методов составляет 71%, специфичность – 73%, точность – 72%. Однако установить локализацию первичной опухоли удается далеко не во всех случаях. Многие авторы [22–24] сообщают, что до 1/3 пациентов получают лечение по поводу метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли после всестороннего клинического обследования, панэндоскопии, КТ или МРТ мягких тканей и ПЭТ. Выполнение тонкоигольной аспирационной, инцизионной, эксцизионной или трепан-биопсии пораженного ЛУ является необходимой процедурой для морфологической верификации диагноза при метастазах рака без клинически определяемой первичной опухоли и в ряде специализированных учреждений – стандартным этапом обследования больных. Цитологическое исследование пунктата измененного ЛУ, по некоторым данным, подтверждает опухолевый процесс более чем в 65,7% случаев [25].

Наиболее рациональным является выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем, что повышает вероятность получения информативного материала для морфологического исследования [26]. Другой перспективной возможностью использования биопсийного материала является выполнение иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа [24, 27, 28]. Иммуногистохимическое исследование прочно вошло в клиническую практику при различных онкологических заболеваниях и является определяющим для верификации процесса, дифференциальной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения и прогноза. В настоящее время определена следующая иммуногистохимическая картина при метастазах меланомы: характерными являются экспрессия Vimentin, protein S100(A4) в опухолевых клетках, а также наличие специфических меланоцитарных маркеров: PanMelanoma (Cocktail, of HMB-45, Mart-1 and Tyrosinase), Melan-A (A103), Melanosoma (HMB45), MITF-M (microphthalmia transcription factor Melan-A), Tyrosinase (Tyrosinase-related proteins 1 and 2), в 3–10% может наблюдаться экспрессия PanCK(AE1/AE3). К прогностическим маркерам меланомы относятся p53, Ki-67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3-интегрины, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16INK4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подоплатин, C-kit [24, 29]. Молекулярно-генетическое исследование – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с определением состояния генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6 – устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена CCND1 на ядро – 2,5 и более; ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т.е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) – 63% и более; ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 – 31% и более; среднее количество гена MYB на ядро – 2,5 и более. Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией или делецией исследуемых генов. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1%) подвержен аберрациям ген RREB1. Не менее чем у 50% больных меланомой обнаруживаются мутации генов BRAF V600E, NRAS, C-KIT, которые играют важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения [24, 29]. Таким образом, можно прийти к заключению, что иммуногистохимические и молекулярно-генетические анализы играют важную роль в морфологической идентификации опухоли и данной категории пациентов и требуются их включение в стандарты диагностики.

Современные подходы в лечении

Следует отметить, что в специальной отечественной литературе проблема метастазов меланомы без выявленного первичного очага освещена недостаточно. Не существует единого мнения относительно методов хирургического и/или комбинированного лечения метастазов, включая системную лекарственную терапию [11, 12, 14, 16]. Отдаленные результаты лечения таких больных нельзя признать удовлетворительными. Тактика лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага предусматривает в первую очередь определение первичной опухоли и устранение ее и метастатического очага хирургическим путем вне зависимости от статуса первичной опухоли, с последующей морфологической верификацией и уточнением уровня дифференцировки опухоли и ее метастатической активности. Объем лимфодиссекции при метастазах в регионарный коллектор принципиально остается тем же, что и при опухолях установленной локализации. По данным С.В.Зинченко (2011 г.), только 19 пациентам хирургическое лечение было дополнено иммунотерапией (интерферон $\alpha 2a$ – 3 млн ЕД через день, в течение не менее 6 мес). Пациентам, имевшим органное распространение метастазов, была проведена монокимиотерапия дакарбазином (2–6 курсов). Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших хирургическое лечение, составила $27,7 \pm 5,1$ (17,6–37,8) мес. У пациентов, чье лечение было дополнено химиотерапией (иммунотерапией), – $32,8 \pm 5,8$ (21,5–44,2) мес. Общий показатель средней продолжительности жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составил $27,0 \pm 3,8$ (19,6–34,3) мес. По данным ряда авторов [10], при медиане наблюдения в 7,7 года результаты 5-летней и 10-летней общей выживаемости у больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составили 55 и 44% соответственно. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что ситуация значительно улучшилась за последние 5 лет после внедрения в клиническую практику современных высокоэффективных препаратов. С 2011 г. разрешен к применению вемурафениб, блокирующий димеризацию протеинкиназы BRAF с мутацией V600E, а с 2014 г. – дабрафениб, который ингибирует BRAF, блокируя аденозинтрифосфатсвязывающий сайт киназного домена BRAF с мутацией V600E/K [30, 31]. Вемурафениб и дабрафениб, ингибируя мутантную протеинкиназу BRAF, блокируют MAPK-сигнальный путь, предотвращая фосфорилирование протеинкиназ MEK и ERK [30–32]. Ввиду того, что ингибирование RAS-белков пока невозможно и при мутациях NRAS клетки меланомы для передачи сигнала используют преимущественно не BRAF, а CRAF [35], для лечения метастатической меланомы с мутацией NRAS наиболее обещающим является применение препаратов, ингибирующих MEK (траметиниб, биниметиниб, кобиметиниб) [30, 31, 33, 36]. В последнее время наилучшие результаты при лечении метастатической меланомы кожи получают при комбинированном применении препаратов, ингибирующих BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб) [37]. В случае мутации рецепторной тирозинкиназы KIT эффект имеет применение тирозинкиназных ингибиторов иматиниба, дасатиниба, нилотиниба [30, 31, 34]. Препараты обладают высокой эффективностью, но эффекты в большинстве случаев кратковременны [38–40].

Данные доклинического исследования показали возможность использования антител, которые блокируют PD-1

(Programmed cell death 1) и PD-L1 (Programmed death ligand 1) для лечения различных опухолей [41, 42]. В настоящее время зарегистрировано или проходит клинические исследования несколько препаратов, блокирующих PD-1 или рецептор PD-L1: Pembrolizumab (MK3475) – иммуноглобулин (Ig)G₄ генно-инженерные антитела, Nivolumab (MDX1106, BMS-936558) – IgG₄ человеческие антитела, Pidilizumab (CT-011) – IgG₁ гуманизированные антитела, PD-L1 BMS935559 (MDX-1105) – IgG₄ человеческие антитела, MPDL3280A – IgG₁ генно-инженерные человеческие антитела, MEDI4736 – IgG₁ генно-инженерные человеческие антитела, MSB0010718C – IgG₁ человеческие антитела [43, 44]. Возможно, что разрабатываемые более специфические иммунотерапевтические подходы (вакциноterapia, генная терапия) позволят улучшить результаты и таким образом перевести диссеминированную меланому из разряда резистентных опухолей в чувствительные [45]. Неоднозначными остаются суждения в отношении прогноза при метастазах меланомы без клинически определяемой первичной опухоли [46]. Наиболее часто в качестве прогностических факторов рассматриваются спонтанная регрессия, число пораженных лимфатических коллекторов, число пораженных ЛУ в пределах одного коллектора, размеры метастазов, возраст больных. Следует отметить, что даже полный регресс первичной меланомы не связан с каким-либо улучшением прогноза заболевания. В европейских исследованиях описаны наблюдения, когда метастазы возникали спустя 10 лет и более после самопроизвольной регрессии первичной меланомы кожи [5]. Рядом авторов отмечено, что у пациентов, переживших 5-летний срок наблюдения, имело место изолированное поражение метастазами только одного лимфатического коллектора. Этим больным было проведено хирургическое лечение, дополнительное системной полихимиотерапией. У данных пациентов прогноз заболевания не отличается от такового у больных с наличием первичной опухоли III стадии. Неблагоприятный прогноз отмечен при поражении метастазами шейных ЛУ; ни один из пациентов не пережил 5-летний срок наблюдения [14, 16, 47]. Возраст 50 лет и старше, мужской пол и III стадия заболевания были определены как неблагоприятные прогностические факторы [48–50]. Нельзя оставить без внимания тот факт, что в исследовании, проведенном в США N.Samadder и соавт. (2015 г.), представлены случаи наследственной предрасположенности к развитию метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Их частота составила: относительный риск 1,28 (95% доверительный 1,01–1,62) среди 4160 больных с метастазами без клинически определяемой первичной опухоли [18].

Заключение

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует о том, что проблема метастатического поражения меланомой без выявленного первичного очага представляет собой сложный вопрос в онкологии, требующий тщательного изучения. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие ретроспективные и проспективные исследования особенности клинического течения, разработка оптимального алгоритма диагностики, а также анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли.

Литература/References

1. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 1. СПб: Наука, 1995. / Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma kozhbi. Ч. 1. SPb: Nauka, 1995. [in Russian]
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2011; 22 (3); Пріл. 1. / Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina RAMN. 2011; 22 (3); Pril. 1. [in Russian]
3. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Чистякова И.А., Соколова И.Н. Диссеминированная меланома без первично выявленного очага, клинически имитирующая саркому Капоши. Вестн. дерматологии и венерологии. 1999; 6: 68–70. / Vavilov A.M., Samsonov V.A., Chistiakova I.A., Sokolova I.N. Disseminirovannaya melanoma bez pervichno vyavlennoogo ochaga, klinicheski imitiruyushchaya sarkomu Kaposhi. Vestn. dermatologii i venerologii. 1999; 6: 68–70. [in Russian]
4. Генетическая ДНК-диагностика меланомы глаз. Ген CDKN2A. Иены меланомы хориоидеи. http://oftalmic.ru/b_melanoma.php / Geneticheskaya DNK-dagnostika melanomy glaz. Gen CDKN2A. Geny melanomy khorioidei. http://oftalmic.ru/b_melanoma.php [in Russian]
5. Manola J, Ibrahim J, Atkins M et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of ECOG trials. Proc. ASCO 2000; 19: 2171.
6. Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. Вopr.

- онкологии. 1985; 31 (1): 32–7. / Anisimov VV. Soderzhanie poniatia "mestnyi reitsidiv" posle khirurgicheskogo lecheniia zlokachestvennoi melanomy kozbi. *Vopr. onkologii*. 1985; 31 (1): 32–7. [in Russian]
7. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск, 2000. / Fradkin SZ, Zaluskiy IV. *Melanoma kozbi*. Minsk, 2000. [in Russian]
 8. Nambiar S, Mirmobammadsadeh A, Doroudi R et al. Signaling networks in cutaneous melanoma metastasis identified by complementary DNA microarrays. *Arch Dermatol* 2005; 141: 165–73.
 9. Зинченко С.В., Рудык А.Н., Хасанов Р.Ш. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Вестн. РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2009; 20 (3): 3–12. / Zinchenko S.V., Rudyk A.N., Khasanov R.Sh. *Lechenie bol'nykh s metastazami zlokachestvennykh opukhlolei bez vyivlenennogo pervichnogo ochaga*. *Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina RAMN*. 2009; 20 (3): 3–12. [in Russian]
 10. Cormier JN, Xing Y, Feng L et al. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. *Cancer* 2006; 106 (9): 2012–20.
 11. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.И. и др. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. *Дальневост. мед. журн.* 2009; 1: 47–9. / Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Briantseva A.I. i dr. *Metastazy melanomy bez vyivlenennogo pervichnogo ochaga*. *Dal'nevost. med. zhurn.* 2009; 1: 47–9. [in Russian]
 12. Ахметов И.Р. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов. *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3: 68–73. / Akhmetov I.R. *Melanoma kozbi: taktika khirurgicheskogo lecheniia v otnoshenii regional'nykh limfaticheskikh uzlov*. *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3: 68–73. [in Russian]
 13. Комаров И.Г., Котов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. В кн.: *Онкология*. Под ред. И.В.Поддубной. М., 2009; с. 750–7. / Komarov I.G., Kotov D.V. *Metastazy zlokachestvennykh opukhlolei bez vyivlenennogo pervichnogo ochaga*. V kn.: *Onkologiya*. Pod red. I.V.Poddubnoi. M., 2009; s. 750–7. [in Russian]
 14. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 2. СПб.: Наука, 1996. / Vagner R.I., Anisimov V.V., Varchuk A.S. *Melanoma kozbi*. Ch. 2. SPb.: Nauka, 1996. [in Russian]
 15. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. К вопросу о классификации метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Казан. мед. журн.* 2010; 91 (2): 246–8. / Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. *K voprosu o klassifikatsii metastazov zlokachestvennykh opukhlolei bez vyivlenennogo pervichnogo ochaga*. *Kazan. med. zhurn.* 2010; 91 (2): 246–8. [in Russian]
 16. Гафур-Ахунов М.А., Амирасланов А.Т., Паршиков С.М. и др. Метастазы меланомы в периферических лимфатических узлах без выявленного первичного очага. *Вестн. ВОИЦ АМН СССР*. 1991; 3: 24–7. / Gafur-Akhunov M.A., Amirasanov A.T., Parsnikov S.M. i dr. *Metastazy melanomy v perifericheskikh limfaticheskikh uzlyakh bez vyivlenennogo pervichnogo ochaga*. *Vestn. VONTs AMN SSSR*. 1991; 3: 24–7. [in Russian]
 17. Savoia P, Fava P, Osella-Abate S et al. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the turin melanoma centre. *Melanoma Res* 2010; 20: 227–32.
 18. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H et al. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. *JAMA Oncol* 2016; 2 (3): 340–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4265
 19. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 341–5.
 20. Miller FR, Kamad AB, Eng T et al. Management of unknown primary carcinoma: long-term followup on a negative PET Scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30 (1): 28–34.
 21. Chen YH, Yang XM, Li SS et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56 (1): 66–74. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x
 22. Guarisci A, Keane TJ, Elbakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer (Phila.)* 1987; 59 (3): 572–7.
 23. Анисимов В.В. Стандартное обследование пациенток с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация. *Практическая онкология*. 2001; 4: 12–22. / Anisimov V.V. *Standartnoe obsledovanie patientov s podozreniem na melanomu*. *Sovremennaya klinicheskaya klassifikatsiya*. *Prakticheskaya onkologiya*. 2001; 4: 12–22. [in Russian]
 24. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Райхлина. Казань, 2012. / *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukhlolei cheloveka*. Pod red. S.V.Petrova, N.T.Raikhlina. Kazan', 2012. [in Russian]
 25. Strojjan P, Ferlito A, Medina JE et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck. *IA review of diagnostic approaches*. *Head Neck* 2011; 35 (1): 123–32. DOI: 10.1002/hed.21898
 26. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA et al. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (1): 18–23. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.019
 27. Velez A, Walsh D, Constantine P, Karakousis. *Treatment of Unknown Primary Melanoma*. *Cancer* 1991; 68 (12): 2579–81.
 28. Новик А.В., Моисеенко В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации. *Вопр. онкологии*. 2004; 3: 271–8. / Novik A.V., Moiseenko V.M. *Diagnostika i lechenie opukhlolei neizvestnoi pervichnoi lokalizatsii*. *Vopr. onkologii*. 2004; 3: 271–8. [in Russian]
 29. Вишневецкая Я.В., Строгонова А.М., Сендерович А.И. и др. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи. *Сиб. онкологический журн.* 2012; 4: 74–5. / Vishnevskaya Ya.V., Strogonova A.M., Senderovich A.I. i dr. *Sovremennaya gistologicheskaya, immunogistokhimicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya diagnostika melanomy kozbi*. *Sib. onkologicheskii zhurn.* 2012; 4: 74–5. [in Russian]
 30. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. Молекулярный канцерогенез. Под ред. МАКрасильникова, И.Б.Зборовской. М., 2016; с. 253–73. / Mazurenko N.N. *Geneticheskie osobennosti i markery melanomy kozbi*. *Molekulyarnyi kantserogenez*. Pod red. M.A.Krasil'nikova, I.B.Zborovskoi. M., 2016; s. 253–73. [in Russian]
 31. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterization of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer* 2016; 115 (2): 145–55.
 32. Bello DM, Artyan CE, Carvajal RD. Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. *Cancer Control* 2013; 20 (4): 261–81.
 33. Fedorenko IV, Gibney GT, Keiran SM. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene* 2013; 32 (25): 3009–18.
 34. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (21): 6821–8.
 35. Dumaz N. Mechanism of RAF isoform switching induced by oncogenic RAS in melanoma. *Small GTPases* 2011; 2 (5): 289–92.
 36. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Dis Med* 2015; 19 (107): 455–61.
 37. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF – mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371 (20): 1867–76.
 38. Bollag G, Tsai J, Zhang J et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF – mutant cancer. *Nat Rev Drug Dis* 2012; 11 (11): 873–86. DOI: 10.1038/nrd3847
 39. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (12): 1367–76. DOI: 10.1007/s40265-013-0095-2
 40. Wright CJ, McCormack PL. Trametinib: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (11): 1245–54. DOI: 10.1007/s40265-013-0096-1
 41. Blanke C, Brown I, Peterson AC et al. PD-1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res* 2004; 64 (3): 1140–45.
 42. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19 (7): 813–24.
 43. Абрамов М.Е. Современные достижения в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи. *Фарматека*. 2015; 18 (311). / Abramov M.E. *Sovremennye dostizheniya v lekarstvennoy terapii disseminirovannoi melanomy kozbi*. *Farmateka*. 2015; 18 (311). [in Russian]
 44. Postow MA, Callaban MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (17): 191–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358
 45. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *US Genes Dev* 2006; 20 (16): 2149–8.
 46. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78 (2): 112–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007
 47. Milton GW, Sbaou HM, McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. *Br J Surg* 1977; 64 (11): 805–8.
 48. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение. *РМЖ*. 2003; 11: 658. / Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. *Melanoma kozbi: stadirovaniye, diagnostika i lechenie*. *RMZh*. 2003; 11: 658. [in Russian]
 49. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage 11). *Ann Surg* 1981; 193: 377–88.
 50. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81: 1893–904.

Сведения об авторах

Крыловецкая Мария Александровна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mariyakrilo@gmail.com
 Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Карсладзе Дмитрий Апполонович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации

С.Н.Михайлова[✉], Г.Е.Заева, Т.Ф.Гавриленко, Ю.В.Синягина, А.П.Казанцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

[✉]astra-sn@mail.ru

Актуальность. Злокачественные опухоли торакоабдоминальной локализации находятся на втором месте в структуре детской онкопатологии, уступая гемобластозам. Прогресс в лечении данной гетерогенной группы опухолей обусловлен совершенствованием хирургических подходов, химиотерапии, сопроводительной терапии и определением роли лучевой терапии в комплексном лечении. Но, несмотря на высокие показатели выживаемости, состояние здоровья лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, через 5 и более лет в нашей стране неизвестно.

Цель – проанализировать состояние здоровья лиц и их потомства, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 324 пациента, излеченные от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации с 1979 по 2015 г. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 126 (38,9%) человек, проходивших лечение с 1979 по 1996 г.; 2-я – 198 (61,1%) – с 1997 по 2015 г. Такое разделение связано с исторически происходившим совершенствованием методов лечения: начиная с 1996 г. внедряются современные противоопухолевые протоколы терапии и уменьшаются показания к лучевой терапии.

Результаты. По мере совершенствования терапии нефробластомы уменьшилось число скелетных нарушений с 11,5% в 1-й группе до 3,9% во 2-й, но увеличилась частота сочетанной патологии почек с 5,3 до 21,5% и эндокринопатий с 2,4 до 6,7% в 1 и 2-й группах соответственно. У лиц, излеченных от опухолей печени, наиболее часто встречались гастродуодениты и панкреатодуодениты – в 25 и 16% в 1 и 2-й группах соответственно. Среди пациентов, излеченных от нейробластомы, патология со стороны опорно-двигательного аппарата (включая остеопороз) отмечена в 12,1%. Вторые опухоли у лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации, развивались в период от 8 мес до 25 лет после окончания лечения первой, в 0,9% случаев они были представлены злокачественными опухолями и в 1,6% – доброкачественными. Дети, рожденные в семьях, где один из родителей был излечен от опухоли торакоабдоминальной локализации, по показателям здоровья не уступали сверстникам безотягощенного семейного онкологического анамнеза.

Заключение. Данные катамнеза лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, позволяют прогнозировать развитие отдаленных осложнений терапии и разрабатывать индивидуальные программы реабилитации и персонализированного наблюдения за пациентами. Кроме того, отдаленные результаты проведенной терапии позволят в дальнейшем совершенствовать подходы комбинированного лечения данной гетерогенной группы опухолей.

Ключевые слова: катамнез, нейробластома, нефробластома, гепатобластома, лечение, отдаленные последствия, вторые опухоли, репродукция, дети.

Для цитирования: Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Гавриленко Т.Ф. и др. Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 35–42. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.35-42

Clinical Trial

Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors

S.N.Mikhailova[✉], G.E.Zaeva, T.F.Gavrilenko, Yu.V.Sinyagina, A.P.Kazantsev

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

[✉]astra-sn@mail.ru

Abstract

Background. Malignancies of thoracic and abdominal localization are the second in pediatric oncopathology, after hemoblastoses. A progress in treatment of this heterogeneous tumors had been achieved by surgery approaches, chemotherapy, supportive care and irradiation role definition in multimodal therapy. In spite of high survival rate, health condition of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors in 5 years and more time in our country are unknown.

Aim. To analyze health condition of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors and kids, who were born in survivors families.

Materials and methods. 324 patients, survived from thoracic and abdominal malignancies were enrolled the study from 1979 to 2015. Patients were subdivided into 2 groups: 1st – 126 (38.9%) patients, treated from 1979 to 1996 and 2nd – 198 (61.1%) patients – from 1997 to 2015. Such approach aligned with historical treatment modification – upward 1996 modern anticancer treatment protocols are using and indications for irradiation are limited.

Results. By improving therapy of nephroblastoma, decreased number of skeletal disorders from 11.5% in 1st group to 3.9% in 2nd, but increased concomitant renal complications from 5.3% to 21.5% and endocrinopathy from 2.4% to 6.7% in 1st and 2nd groups respectively. In hepatic tumours survivors, chronic gastritis and pancreatoduodenopathy were registered in 25% and 16% in 1st and 2nd groups respectively. In neuroblastoma survivors, locomotor system pathology (including osteoporosis) was found in 12.1%. Se-

cond malignant tumours in period from 8 months to 25 years after end of treatment were in 0,9%, benign – 1,6% of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors. Kids, who were born in survivors families, had health condition as their equals in age without oncological family anamnesis.

Conclusions. Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors can predict possible complications, develop individual rehabilitation and personalized follow up programs. Besides, afterhistory data can help in development of complex treatment approaches for this heterogenous tumours.

Key words: catamnesis, neuroblastoma, nephroblastoma, hepatoblastoma, treatment, late side-effects, second tumors, reproduction, children.

For citation: Mikhailova S.N., Zaeva G.E., Gavrilenko T.F. et al. Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 35–42. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.35-42

Поступательному развитию детской онкологии, считающему уже более 40 лет, способствуют новые протоколы комплексного лечения злокачественных новообразований, совершенствование подходов сопроводительной терапии, а также систематизация и обобщение данных о состоянии здоровья лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. В настоящее время более 80% всех заболевших детей получили шанс на полное выздоровление от онкологических заболеваний [1, 2]. Так, при локализованных стадиях нейробластомы у больных с благоприятным клинико-биологическим вариантом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 95% [3]. Трехлетняя ОВ при гепатобластоме достигает 86% [4]. Высокие показатели ОВ получены у больных нефробластомой – 90,4% (срок наблюдения более 9 лет) [5]. Однако увеличивающаяся продолжительность жизни излеченных от злокачественных новообразований лиц не является единственным критерием оценки уровня оказания онкологической помощи детям. Под излечением в настоящее время следует понимать не только клиническое выздоровление больных, но и дальнейшее физическое развитие, а также качество жизни после выздоровления, включая социальную и психологическую адаптацию.

Одной из наиболее частых групп опухолей в детском возрасте являются опухоли торакоабдоминальной локализации. Данная группа включает большое разнообразие гистологических типов злокачественных новообразований (нейробластома, нефробластома, гепатобластома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, саркомы), объединенных анатомической зоной развития, используемым комплексным подходом в лечении, включающим органосохраняющие операции, необходимостью последующей реабилитации и тщательного динамического наблюдения. Частота встречаемости опухолей торакоабдоминальной локализации зависит от гистологического типа. Так, нейро- и нефробластома составляют 8 и 7% соответственно в структуре заболеваемости детей злокачественными новообразованиями. Реже (1–1,5%) встречаются опухоли печени и гепатобластома [1].

Подходы в хирургическом лечении опухолей торакоабдоминальной локализации меняются, и все большее предпочтение оказывается органосохраняющим операциям. Но в выборе оптимальных оперативных подходов следует учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты хирургического лечения, о чем позволяют судить данные катамнеза [6].

Анализ отдаленных осложнений терапии опухолей у детей активно проводится во всем мире, но, к сожалению, в российской детской онкологии данному вопросу уделено недостаточное внимание [7, 8]. Ситуация осложняется еще и тем фактом, что после окончания лечения пациенты выпадают из-под наблюдения и оценить состояние их физического развития и здоровья через 5–20 лет и более становится невозможно.

Возраст первых пациентов, излеченных в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» от опухолей торакоабдоминальной локализации, достиг 40 лет и старше. По мере увеличения продолжительности их жизни происходит накопление данных о состоянии физического развития, репродуктивной функции и отдаленных последствиях проведенного лечения.

Цель настоящей работы – комплексная оценка состояния здоровья лиц и их потомства, в детстве излеченных от

злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы

В исследование включены 324 пациента, которые с 1979 по 2015 г. были излечены от новообразований торакоабдоминальной локализации в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 126 (38,9%) пациентов, которые получили лечение с 1979 по 1996 г., и 2-я – 198 (61,1%) лиц, излеченных с 1997 по 2015 г. Такое распределение излеченных пациентов на разные периоды наблюдения связано с тем, что с 1996 г. изменены подходы в терапии злокачественных опухолей у детей: появились современные протоколы противоопухолевой терапии, во многом ставшие залогом успешного лечения большинства детей с онкологическими заболеваниями, а также ограничение показаний к лучевой терапии и снижение ее суммарных доз.

Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил от 1 мес до 12 лет (медиана возраста 4,1 года). Лиц женского пола было 172 (53,1%), мужского – 152 (46,9%).

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы SPSS 19.0.

Результаты исследования

Среди больных с опухолями торакоабдоминальной локализации преобладали местно-распространенные – 182 (56,2%) и локализованные – 132 (40,7%) стадии заболевания. Диссеминированные варианты опухоли были отмечены у 10 (3,1%) больных. Характеристика гистологических вариантов опухолей торакоабдоминальной локализации с учетом временных периодов включения пациентов в исследование представлена в табл. 1.

У излеченных пациентов от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации инициально были диагностированы наиболее часто нефробластома – 185 (57,1%) случаев и нейробластома – 99 (30,5%). Реже отмечалась гепатобластома – 13 (4%) больных.

Общее число пациентов, излеченных от опухолей почек, составило 209, чаще (45%) в возрасте от 1 до 3 лет (табл. 2).

Локализованная стадия нефробластомы отмечена у 37,8% пациентов, местно-распространенная – 60%, диссеминированная – 2,2%. Гистологические варианты нефробластомы (включая билатеральную) представлены в табл. 3.

Наиболее часто были диагностированы классический вариант нефробластомы (40,4%) и нефробластома смешанного (32,8%) строения, реже – бластемный вариант (8,7%), на фоне нефробластоматоза (7,6%), кистозный тип (5,5%), неэпителиальный (2,5%) и рабдоидный тип (1%).

В терапии нефробластомы и других опухолей почек до 1996 г. наряду с оперативным и химиотерапевтическим лечением включались большие дозы лучевой терапии (суммарная очаговая доза – СОД 40–50 Гр). С 1997 г. по мере интенсификации режимов полихимиотерапии (ПХТ) лучевая терапия в лечении нефробластомы отошла на второй план (СОД снизилась до 10 Гр). Характеристика методов лечения нефробластомы и других опухолей почек, применявшихся в разные временные периоды, приведена в табл. 4.

Органосохраняющее лечение (резекцию почки) оказалось возможным провести 9 (4,3%) больным, чаще пациентам из 2-й группы (проходившим лечение с 1997 по 2015 г.).

Таблица 1. Распределение излеченных пациентов в зависимости от варианта опухоли

Вариант опухоли	Число пациентов			
	1979–1996 гг.		1997–2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Нефробластома	85	67,5	100	50,5
Билатеральная нефробластома	1	0,8	12	6,1
Светлоклеточная саркома почки	1	0,8	5	2,5
Почечно-клеточный рак	1	0,8	4	2,0
Нейробластома	36	28,6	63	31,8
Гепатобластома	2	1,5	11	5,6
Аденокарцинома надпочечника	0	0	1	0,5
Эмбриональная рабдомиосаркома забрюшинного пространства	0	0	1	0,5
Примитивный нейроэктодермальный тумор забрюшинного пространства	0	0	1	0,5
Всего	126	100	198	100

С годами происходили уменьшение СОД лучевой терапии в комплексном лечении нефробластомы и интенсификация химиотерапевтических режимов. Так, число пациентов из 1-й группы, получивших лучевую терапию, было достаточно велико – 57 (66%), тогда как из 2-й группы – в 2,75 раза меньше – 27 (24%). При облучении грудной клетки в 4 раза чаще отмечались дефекты физического развития по сравнению с пациентами, в терапию которых лучевая терапия не включалась ($p=0,03$). Еще более высокий риск отклонений в физическом развитии и формировании патологии со стороны органов и систем выявлены при сочетанной химиотерапии алкилирующими агентами и антрациклинами (табл. 5).

Полученные данные о состоянии здоровья лиц, излеченных в детстве от нефробластомы и других опухолей почки, свидетельствуют, что скелетные нарушения у детей, получивших лучевую терапию, наиболее часто отмечены в 1-й группе – 24 (11,5%), тогда как во 2-й группе встречались достоверно реже – 8 (3,9%). По мере модификации лечебных подходов и интенсификации режимов химиотерапии отмечено увеличение частоты сочетанной патологии почек (снижение функциональных резервов органа и метаболическая нефропатия) во 2-й группе пациентов. Тем не менее общее число здоровых лиц в группе излеченных в детстве пациентов с годами возросло (5,3% в 1-й группе и 12% – во 2-й).

Число больных билатеральной нефробластомой с 1979 по 2015 г. составило 13 человек, средний возраст – 3,1 года. Среди гистологических вариантов нефробластомы одинаково часто встречались классический и бластемный (по 23,1%), смешанного строения (30,7%) и на фоне нефробластоматоза (15,4%). Рабдоидный, мезенхимальный и кистозные гистологические варианты билатеральной нефробластомы не встречались среди пациентов, включенных в исследование (табл. 6).

Сроки наблюдения за состоянием здоровья пациентов составили от 2 до 15 и более лет от окончания противоопухолевого лечения, которое у 8 (61,5%) пациентов включало операцию, пред- и послеоперационную химиотерапию; в 3 (23,1%) случаях – операцию и послеоперационную химиотерапию и у 2 (15,4%) больных – операцию, пред- и послеоперационную химиотерапию и лучевую терапию. Оперативное лечение билатеральной нефробластомы включало клиновидную резекцию почки и нефроуретерэктомию у 8 (61,5%) больных, одномоментную резекцию почек – у 5 (38,5%). В 7 (53,8%) случаях проводилось эндоскопическое удаление опухоли. Лучевая терапия на метастазы в легких проводилась 2 (15,4%) больным. Отдаленные последствия со стороны мочевыделительной системы после терапии билатеральной нефробластомы представлены в табл. 7.

Наиболее часто (38,4%) отмечались угнетение почечной функции и метаболическая нефропатия (23,1%), а также сочетанная почечная патология (23,1%). Хроническая почечная недостаточность впоследствии была отмечена у 1 (7,7%) пациента с единственной почкой.

Таблица 2. Возраст пациентов к моменту установления диагноза нефробластомы и других опухолей почек

Возраст, лет	Число пациентов	
	абс.	%
До 1	41	19,6
1–3	94	45,0
3–7	67	32,0
7–12	7	3,4
Всего	209	100

Таблица 3. Гистологические варианты нефробластомы

Гистологический вариант	Число пациентов	
	абс.	%
Классический	80	40,4
Бластемный	17	8,7
Мезенхимальный	3	1,5
Смешанного строения	65	32,8
Рабдоидный	2	1,0
На фоне нефробластоматоза	15	7,6
Кистозный	11	5,5
Неэпителиальный	5	2,5
Всего	198	100

Катамнез при опухолях печени был изучен у 12 человек (по 6 в каждой группе – с 1979 по 1996 г. и с 1997 по 2015 г.). Среди опухолей печени преобладала эмбриональная гепатобластома – 11 (91,7%) случаев, и у 1 (8,3%) больного диагностирована эмбриональная саркома печени. Оперативное лечение при опухолях печени проведено 3 (25%) пациентам, сочетание операции с послеоперационной химиотерапией – 9 (75%) больным. У 1 (8,3%) пациента опухоль печени удалена лапароскопическим способом. При анализе физического здоровья этой группы пациентов выявлено, что у большинства из них преобладали патологические изменения пищеварительной системы. Так, частота хронических гастродуоденитов в 1-й группе пациентов составила 25%, во 2-й – 16%; панкреатодуодениты встречались с такой же частотой в анализируемых группах. Число практически здоровых лиц оказалось 8,3% в 1-й и 16,6% – во 2-й группе пациентов.

Среди опухолей торакоабдоминальной локализации у 99 (30,5%) пациентов была диагностирована нейробластома. В 1-ю группу (проходивших лечение с 1979 по 1996 г.) вошли 36 (36,4%) пациентов, во 2-ю (с 1997 по 2015 г.) – 63 (63,6%). Наиболее часто (46,5%) были отмечены неорганные забрюшинная локализация нейробластомы и пораженные надпочечники (37,4%); табл. 8.

Таблица 4. Методы лечения нефробластомы и других опухолей почек

Вид лечения	Число пациентов			
	1979–1996 гг.		1997–2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Только оперативное, включая органосохраняющее лечение	13	6,2	15	7,2
Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ	3		6	
Операция + ПХТ + лучевая терапия	12	5,7	52	24,9
Операция + ПХТ	29	13,9	13	6,2
ПХТ + лучевая терапия + операция + ПХТ + лучевая терапия	6	2,9	27	12,9
Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ + лучевая терапия	9	4,3	3	1,4
Всего	19	9,1	11	5,3
	209 (100%)			

Таблица 5. Патологические изменения со стороны органов и систем, отмеченные у лиц, излеченных от нефробластомы и других опухолей почки

Вид патологии	Число пациентов			
	1979–1996 гг.		1997–2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Гидронефроз единственной почки	3	1,4	2	0,9
Пиелонефрит	9	4,3	6	2,9
Конкременты в лоханке	0	0	2	0,9
Хронический цистит	0	0	1	0,5
Хроническая почечная недостаточность	0	0	1	0,5
Сочетанная патология (угнетение функции почки, метаболическая нефропатия)	1	0,5	1	0,5
Хронический гепатит	11	5,3	45	21,5
Хронический гепатит	14	6,7	2	0,9
Панкреатодуоденопатия	8	3,8	14	6,7
Скелетные нарушения	24	11,5	8	3,9
Вторая опухоль	2	0,9	1	0,5
Эндокринные нарушения	5	2,4	14	6,7
Здоровы	11	5,3	25	12,0
Всего	209 (100%)			

Таблица 6. Гистологические варианты билатеральной нефробластомы

Гистологический вариант	Число пациентов	
	абс.	%
Классический	3	23,1
Бластемный вариант	3	23,1
Смешанного строения	4	30,7
На фоне нефробластоматоза	2	15,4
Неэпителиальный	1	7,7
Всего	13	100

Основными методами лечения нефробластомы всегда оставались химиолучевая терапия и оперативное вмешательство. По мере накопления данных об эффективности терапии нефробластомы происходила комбинация методов лечения, и послеоперационная химиотерапия была дополнена лучевой терапией, в результате чего число пациентов, которым были проведены предоперационная ПХТ, операция и послеоперационная химиолучевая терапия, увеличилось с 2% в 1-й группе до 15,2% во 2-й группе наблюдения (табл. 9).

Только оперативное лечение нефробластомы было проведено 14 (14,1%) больным. Радикальной оказалась операция в 5 (5%) случаях у пациентов из 1-й группы и у 6 (6,1%) – 2-й. Число пациентов, которым оперативное лечение было дополнено химиолучевой терапией, в обеих группах оказалось практически одинаковым – 19,2 и 16,2% в 1 и 2-й группе соответственно. Одной из уникальных особенностей

нефробластомы является возможность спонтанной регрессии опухоли. Подобный случай был отмечен у 1 (1%) пациента, включенного в исследование.

Характеризуя состояние физического развития и наблюдаемую по мере роста ребенка патологию, следует отметить, что нарушения осанки, сколиоз, атрофия и гипотрофия мышц, гипоплазия тел позвонков, костных структур после воздействия лучевой терапии, остеопороз были отмечены у 12,1% пациентов. С 1996 г. меняются подходы в терапии злокачественных опухолей у детей: активно разрабатываются и внедряются тактики органосохраняющих операций, совершенствуются показания к лучевой терапии, что привело к снижению частоты отклонений со стороны опорно-двигательного аппарата до 4% у лиц, получавших лечение после 1996 г. (табл. 10).

Частота регистрируемой сочетанной патологии (со стороны эндокринной, мочевыделительной и опорно-двигательной системы) по мере совершенствования лечебных подходов уменьшалась и составила 14 (14,1%) в 1-й группе и 11 (11,1%) – во 2-й. Наиболее частые изменения пищеварительной системы были представлены холециститами и холангитами – 5 (5,1%) пациентов. Следует отметить, что токсические поражения печени (органа, обладающего высокими адаптационными и репаративными возможностями) не были выявлены ни у одного пациента.

Программы ПХТ, используемые в лечении опухолей торакоабдоминальной локализации, сопровождаются развитием аплазии кроветворения и требуют проведения сопроводительной терапии, центральное место в которой занимают алгоритмы ведения больных с фебрильной нейтропенией. Присоединение инфекционных осложне-

ний у больных в постхимиотерапевтическом периоде требует назначения антибактериальных препаратов, что способствовало развитию дисбиоза с преобладанием грибковой флоры у 4 (4%) пациентов.

Эндокринные нарушения, обусловленные терапией злокачественного новообразования в детском возрасте, выявлены у 6 (6,1%) человек и были представлены гипотиреозом, задержкой роста, нарушением менструальной функции, вторичной аменореей и бесплодием у девочек. У 4 (4%) больных, получивших лучевую терапию в дозе 12 Гр на область легких по поводу их метастатического поражения, были выявлены субклинические проявления гипотиреоза, в 2% отмечалась гипоплазия молочных желез.

Из 324 лиц, включенных в исследование, у 78 (24%) проведено исследование показателей клеточного иммунитета. Снижение абсолютного числа зрелых Т- и В-лимфоцитов, а также их субпопуляций отмечено у 9 (11,5%) из 78 детей в сроки от 6 мес до 1 года после окончания терапии. В связи со снижением показателей иммунитета проведение профилактических прививок у данной когорты пациентов следует начинать через 6 мес после окончания противоопухолевого лечения.

Наибольший интерес в оценке отдаленных последствий противоопухолевого лечения пациентов детского возраста вызывает вопрос изучения вторых опухолей у данной категории больных. По данным литературы, частота вторых злокачественных новообразований у лиц, излеченных в детстве от гемобластозов, составляет 3,1%, солидных опухолей – 2,5% [8]. Развитие вторых опухолей после окончания лечения первой опухоли было отмечено у 8 (2,5%) лиц. У 3 (0,9%) больных были диагностированы злокачественные опухоли и у 5 (1,6%) – доброкачественные. Сроки появления вторых опухолей широко варьировали и составили от 8 мес до 25 лет (в среднем 8,5 года) после окончания лечения первой опухоли. Вторые злокачественные опухоли были представлены раком молочной железы (2 случая) и остеосаркомой верхней челюсти (1 случай).

Лечение вторых опухолей является большой проблемой в детской онкологии. Результаты терапии остаются неудовлетворительными. Резистентное течение и прогрессирование вторых опухолей в нашем исследовании было отмечено в 40% наблюдений.

Вторые опухоли доброкачественной природы у лиц, в детстве получивших лечение по поводу злокачественной опухоли, развились у 5 (1,6%) пациентов: по 1 случаю доброкачественной опухоли брюшной полости, аденома подчелюстной области, остеомы поясничных позвонков и 2 случая фиброаденомы молочной железы.

Весьма актуальным в изучении отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей представляется анализ показателей здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей. Он был проведен в 23 семьях. В каждой из семей одному из родителей в детстве проводилось лечение по поводу злокачественной опухоли торакоабдоминальной локализации (табл. 11). Распределение родителей по полу составило 1:10 (мужчин было 2, женщин – 21).

Таблица 7. Патологические изменения со стороны мочевыделительной системы у лиц, излеченных от билатеральной нефробластомы

Вид патологии	Число пациентов	
	абс.	%
Пиелонефрит	1	7,7
Конкременты в лоханке	1	7,7
Угнетение функции почки	5	38,4
Метаболическая нефропатия	3	23,1
Сочетанная патология	3	23,1
Всего	13	100

Таблица 8. Локализация нейробластомы

Локализация	Число пациентов	
	абс.	%
Заднее средостение	13	13,1
Внеорганный забрюшинный	46	46,5
Надпочечник	37	37,4
Малый таз	3	3,0
Всего	99	100

Среди злокачественных опухолей, по поводу которых один из родителей в детстве получал лечение, преобладали нефробластомы – 18 (78,3%).

В 23 семьях родились 27 детей (мальчиков – 12 и девочек – 15). Несмотря на отягощенный анамнез, связанный с проведенным противоопухолевым лечением в детстве, показатели здоровья рожденных детей были высокими. Так, доношенным родился 21 (78%) ребенок, оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов у 20 (74%) детей. Осложнения течения перинатального периода отмечены у 9 (33%) детей. С одинаковой частотой (7,4%) встречались внутриутробная гипоксия и родовая травма. Детский церебральный паралич был диагностирован у 1 (3,7%) ребенка. Важно отметить, что частота перинатальных осложнений в наблюдаемой группе оказалась сопоставима с таковой в семьях, в которых родителям в детстве не проводилось лечение по поводу злокачественной опухоли.

В течение всего периода наблюдения за состоянием здоровья детей практически здоровыми оказались 9 (33%) человек, что оказалось сопоставимым с официальными данными состояния здоровья детского населения России.

Наибольший научный интерес представляет проблема развития злокачественных опухолей у потомства лиц, в детстве излеченных от онкопатологии. В нашем исследовании период наблюдения за состоянием здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей, составил от 1,5 мес до 15 лет. Злокачественные опухоли за это время развились у 2 детей, что составило 7,4% от всех родившихся детей в семьях, где один из родителей был в детстве изле-

Таблица 9. Характеристика методов лечения нейробластомы

Вид лечения	Число пациентов			
	1979–1996 гг.		1997–2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Только оперативное	6	6,1	8	8,1
Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ	5	5,0	14	14,1
Операция + ПХТ + лучевая терапия	19	19,2	16	16,2
Операция + ПХТ	3	3,0	9	9,1
Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная химиолучевая терапия	2	2,0	15	15,2
Только ПХТ	0	0	1	1,0
Самопроизвольная регрессия опухоли	1	1,0	0	0
Всего	99 (100%)			

Таблица 10. Состояние физического здоровья и спектр патологических изменений со стороны органов и систем у излеченных от нейробластомы пациентов

Параметр	Число пациентов			
	1979–1996 гг.		1997–2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Частые острые респираторно-вирусные инфекции	2	2,0	6	6,1
Патология опорно-двигательного аппарата	12	12,1	4	4,0
Гипотиреоз	1	1,0	2	2,0
Постлучевой гипогонадизм	2	2,0	1	1,0
Остаточная опухоль	2	2,0	1	1,0
Отставание в физическом развитии	0	0	8	8,1
Гидронефроз	1	1,0	2	2,0
Вторично сморщенная почка	1	1,0	1	1,0
Пиелонефрит	0	0	6	6,1
Грыжа купола диафрагмы	0	0	1	1,0
Постлучевые изменения легких	0	0	1	1,0
Вторая опухоль	1	1,0	0	0
Гипоплазия молочной железы	0	0	3	3,0
Сочетанная патология	14	14,1	11	11,1
Практически здоровы	0	0	7	7,1
Всего	99 (100%)			

чен от злокачественного новообразования. В 1 (5,5%) случае была диагностирована нефробластома и у 1 (5,5%) ребенка – первичная нейроэктодермальная опухоль малого таза.

Полученные нами данные позволили констатировать тот факт, что состояние здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных новообразований, вполне удовлетворительное. Отклонения и нарушения здоровья сопоставимы с таковыми в семьях с неотягощенным родительским онкологическим анамнезом. Тем не менее мониторинг состояния здоровья должен начинаться пренатально, продолжаться в период новорожденности и на каждом этапе развития ребенка.

Таким образом, совершенствование подходов в лечении опухолей торакоабдоминальной локализации способствовало увеличению числа выздоровевших пациентов. Так, при нефробластоме с годами увеличивалось число больных, кому удавалось выполнить органосохраняющее лечение; уменьшалась СОД лучевой терапии, что способствовало уменьшению частоты скелетных нарушений с 11,5% в 1-й группе больных до 3,9% – во 2-й. С другой стороны, модификация и интенсификация режимов ПХТ, происходящие с годами, привели к увеличению частоты случаев сочетанной почечной патологии – с 5,3 до 21,5% и эндокринопатий – с 2,4 до 6,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Тем не менее число условно здоровых лиц возросло с 5,3% в 1-й группе больных до 12% – во 2-й.

У лиц, в детстве излеченных от опухолей печени, основные побочные отдаленные эффекты лечения были отмечены со стороны пищеварительной системы: хронические гастродуодениты и панкреатодуодениты встречались с одинаковой частотой – 25 и 16% в 1 и 2-й группах пациентов соответственно.

Среди пациентов, излеченных от нейробластомы, в 12,1% случаев диагностирована патология опорно-двигательного аппарата, включая остеопороз. Сочетанная патология, характеризующаяся патологическими изменениями со стороны нескольких органов и систем, была выявлена у 14,1% пациентов 1-й группы.

Таблица 11. Спектр злокачественных опухолей, от которых в детстве были излечены родители

Вариант злокачественной опухоли	Число пациентов	
	абс.	%
Нефробластома	18	78,3
Нейробластома	4	17,4
Гепатобластома	1	4,3
Всего	23	100

Вторые злокачественные опухоли у лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, были диагностированы в 0,9% случаев, доброкачественные – в 1,6%. Сроки возникновения вторых опухолей составили от 8 мес до 25 лет.

Состояние здоровья потомства в семьях, где один из родителей в детстве был излечен от злокачественной опухоли торакоабдоминальной локализации, оказалось сопоставимым с таковым в семьях без отягощенного онкологического анамнеза у родителей. Доношенными родились 78% детей, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Следовательно, изучение катамнеза лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, позволяет прогнозировать возможные осложнения и разрабатывать индивидуальную реабилитацию пациентов. Полученные данные позволят сформировать персонифицированные программы наблюдения и определить круг смежных специалистов, наблюдение которых показано пациентам, излеченным в детстве от опухолей торакоабдоминальной локализации. Кроме того, с учетом отдаленных результатов лечения возможно дальнейшее совершенствование комплексных подходов в лечении данной гетерогенной группы опухолей.

Результаты, представленные для печати, являются итогом научного исследования, выполненного в учреждении в рамках госзадания по науке.

Литература/References

1. *Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д.Алиева, В.Г.Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. / Detskaia onkologiya. Natsio-*

nal'noe rukovodstvo. Pod red. M.D.Alieva, V.G.Poliakova, G.L.Mentkevicha, S.A.Maiakovoï. M.: Izdatel'skaia gruppa RONTs, 2012. [in Russian]

2. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная Онкология*. 2015; 18 (1): 55–60. / Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 18 (1): 55–60. [in Russian]
3. Berbegall AP, Bogen D, Pötschger U et al. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study. *Br J Cancer* 2018. DOI: 10.1038/s41416-018-0098-6
4. Trobaugh-Lotrario AD, Chaiyachati BH, Meyers RL et al. Outcomes for patients with congenital hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (11): 1817–25. DOI: 10.1002/pbc.24655
5. Kosbinaga T, Takimoto T, Oue T et al. Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2): A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (7): e27056. DOI: 10.1002/pbc.27056. Epub 2018 Apr 6
6. Рябов. А.Б. Современная стратегия детской торако-абдоминальной онкохирургии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Riabov. A.B. Sovremennaiia strategii detskoi torako-abdominal'noi onkokirurgii. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
7. Заева Г.Е., Синягина Ю.В., Моисеенко Е.И., Сухановская Е.Н. Катамнез пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. *Материалы XVII Российского онкологического конгресса*. Москва, 12–14 ноября 2013. / Zaeva G.E., Siniagina Yu.V., Moiseenko E.I., Sukhanovskaia E.N. Katamnez patsientov, v detstve izlechennykh ot onkologicheskikh zabolevanii. *Materialy XVII Rossiiskogo onkologicheskogo kongressa*. Moskva, 12–14 noiabria 2013. [in Russian]
8. Вололин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Онкогематология*. 2015; 1. / Vololin N.N., Kasatkin V.N., Tseitlin G.Ia. i dr. Strategiiia mediko-psikhologo-sotsial'noi reabilitatsii detei s gematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevaniiami. *Onkogematologiiia*. 2015; 1. [in Russian]
9. Isbida Y, Maeda M, Adachi S et al. Secondary cancer after a childhood cancer diagnosis: viewpoints considering primary cancer. *Int J Clin Oncol* 2018. DOI: 10.1007/s10147-018-1303-6

Сведения об авторах

Михайлова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, зав. научно-консультативным отд-нием НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: astra-sn@mail.ru

Заева Галина Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Гавриленко Татьяна Федоровна – врач приемного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Синягина Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Казанцев Анатолий Петрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Влияние на прогноз эстрогеновых рецепторов α в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого

Д.В.Новиков[✉], Б.Е.Полоцкий, Т.А.Богущ, М.М.Давыдов, Б.Б.Ахмедов, Л.Е.Ротобельская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

[✉]dima-dima.000@mail.ru

Цель – оценка прогностической роли уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов α (ЭР α) в клетках немелкоклеточного рака легкого у радикально оперированных больных.

Материалы и методы. Изучен клинический материал хирургического торакального отделения торакоабдоминального отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России с 2009 по 2016 г., включающий 115 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и прослеженными отдаленными результатами. Среди них 95 мужчин и 20 женщин.

Результаты. У радикально оперированных пациентов-мужчин как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком легкого ЭР α в опухолевых клетках не влияет на безрецидивную выживаемость. У женщин с аденокарциномой легкого ЭР α также не определяет течение заболевания. При анализе больных в зависимости от уровня экспрессии ЭР α достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости не получено. Следовательно, для этих групп пациентов ЭР α не может считаться прогностическим маркером.

Выводы. Уровень экспрессии ЭР α в опухоли у мужчин вне зависимости от стадии, морфологической формы не влияет на прогноз и не может быть использован в качестве прогностического фактора. Влияние уровня экспрессии ЭР α в опухолевых клетках у женщин с аденокарциномой на прогноз заболевания весьма сомнительно.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, факторы прогноза, эстрогеновые рецепторы α при раке легкого, безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных.

Для цитирования: Новиков Д.В., Полоцкий Б.Е., Богущ Т.А. и др. Влияние на прогноз эстрогеновых рецепторов α в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 43–50. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.43-50

Clinical Trial

The influence of estrogen receptors α on prognosis at patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment

D.V.Novikov[✉], B.E.Polotskiy, T.A.Bogush, M.M.Davidov, B.B.Ahmedov, L.E.Rotobelskaya

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

[✉]dima-dima.000@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluation of prognostic role of estrogen receptors α (ER α) expression level at patients with non-small cell lung cancer (NSLC) after surgical treatment.

Methods and materials. 115 clinical cases of patients who underwent treatment in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center from 2009 to 2016 were studied. There were 95 males and 20 females. All patients had NSLC confirmed by histological analysis and followed-up for long term results.

Results. There was no statistical evidence that the level of estrogen α expression in tumor cells has an impact on relapse free survival among men with both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Similar results were obtained for women group. Also, no correlations between overall survival and the level of estrogen α expression were noticed among men and women. Thus ER α can't be used as a predictor marker for patients with NSLC.

Conclusion. The level of ER α expression in tumor cells among male patients does not influence on disease prognosis regardless stage of the disease and tumor morphology and can't be used as a prognostic factor. The impact of the ER α expression level in tumor cells among female patients on disease prognosis is questionable.

Key words: non-small cell lung cancer, prognostic factors, estrogen receptors α at lung cancer, overall and relapse-free survival at lung cancer.

For citation: Novikov D.V., Polotskiy B.E., Bogush T.A. et al. The influence of estrogen receptors α on prognosis at patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 43–50. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.43-50

Рак легкого является высокозлокачественным новообразованием и представлен до 85% немелкоклеточными опухолями. В России ежегодно злокачественные

опухоли диагностируются почти у 500 тыс. человек. Из них у каждого 10-го обнаруживают рак легкого. А среди мужчин это заболевание диагностируется у каждого 6-го [1].

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет								Всего	
	моложе 45		46–55		56–65		66 и старше			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	8	8,1	29	30,6	33	34,7	25	26,6	95	100
Женщины	3	15,0	5	25,0	6	30,0	6	30,0	20	100

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от стадии, гистологического типа опухоли и уровня экспрессии ЭРα

Стадия заболевания	Мужчины				Женщины			
	ЭРα высокий		ЭРα низкий		ЭРα высокий		ЭРα низкий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	16	36,4	15	29,4	4	30,7	2	28,6
II	14	31,8	23	45,1	5	38,5	4	57,2
III	13	29,5	13	25,5	3	23,1	-	-
IV	1	2,3	-	-	1	7,7	1	14,2
Всего	44	100	51	100	13	100	7	100
		95				20		

Хирургический метод является основным в радикальном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), на ранних стадиях выступая как единственный; в сочетании с лекарственным и лучевым воздействием применяется при местно-распространенных стадиях. До 75% случаев рака легкого выявляется в запущенной стадии болезни, когда возможность хирургического воздействия невелика, а ведущим становится химиолучевое лечение, причем зачастую с паллиативной целью [2].

Лекарственное лечение, применяемое все чаще, доказывает свою эффективность, обладает потенциалом улучшить результаты выживаемости. А поиск новых мишеней для терапии рака становится все более актуален.

В качестве такой мишени при НМРЛ уже не первый год рассматриваются эстрогеновые рецепторы (ЭР) α и β [3–6]. К примеру, для рака молочной железы прогностическая ценность ЭРα доказана еще в прошлом веке. А применение антиэстрогенов в качестве адъювантного лечения доказало свою эффективность при отсутствии токсичности, что часто имеет место при лекарственном лечении. Учитывая, что по сути это точечное (таргетное) воздействие на опухоль, ЭРα представляют клинический интерес в перспективе лечения рака легкого.

Цель – определить наличие ЭРα в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу НМРЛ; выявить влияние уровня экспрессии на безрецидивную выживаемость (БРВ) радикально оперированных пациентов и оценить потенциальную возможность использования антиэстрогенной терапии.

Материалы и методы
Характеристика пациентов

Изучен клинический материал хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с 2009 по 2016 г., включающий 115 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НМРЛ и прослеженными отдаленными результатами в возрасте от 31 до 81 года. Среди них были 95 мужчин и 20 женщин. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Все 115 пациентов были радикально оперированы в объеме анатомической резекции легкого (66) и пневмонэктомии (49) и пережили 1 год после операции.

В этой статье мы оценивали прогностическую роль ЭРα в зависимости от пола пациентов, распространенности процесса и гистологической формы опухоли. Среди мужчин у 57 пациентов был плоскоклеточный рак и у 38 – аденокарцинома. У всех 20 женщин диагностирована аденокарцинома.

По уровню экспрессии ЭРα в опухолевых клетках все 115 пациентов были разделены на 2 группы: с низким и высоким уровнем экспрессии. Распределяя больных на эти

группы, мы использовали медиану, которая в нашем исследовании для всей когорты пациентов составила 20%. Тем самым пациенты, в опухолевых клетках которых уровень экспрессии составил от 0 до 20%, были отнесены в группу с низким уровнем экспрессии ЭРα, а больные с уровнем экспрессии ЭРα 21% и более – в группу с высоким уровнем.

Для определения стадии заболевания использовали классификацию злокачественных опухолей UICC от 2011 г. Кроме того, для удобства анализа пациенты с распространенностью опухоли N0(T1-3) условно отнесены к группе локализованного процесса, а с распространенностью N1-2(T1-4) – к группе местно-распространенного рака.

В зависимости от уровня экспрессии ЭРα все пациенты разделились на равные группы: 58 больных с низким уровнем экспрессии (мужчин – 51, женщин – 7) и 57 – с высоким (мужчин – 44, женщин – 13).

В зависимости от стадии процесса пациенты распределились следующим образом.

С I стадией заболевания были 37 пациентов (6 женщин и 31 мужчина). Высокий (16) и низкий (15) уровень экспрессии ЭРα у мужчин встречался с одинаковой частотой. У женщин высокий уровень экспрессии ЭРα определялся у 4, низкий – у 2 пациентов.

Во II стадии насчитывались 46 больных (9 женщин и 37 мужчин). Среди мужчин достоверно в 1,5 раза чаще определялся низкий уровень экспрессии ЭРα (23) по сравнению с высоким (14). Среди женщин высокий уровень экспрессии ЭРα обнаружен у 5, низкий – у 4 пациентов.

В III стадии из 29 больных были 3 женщины, у которых определялся высокий уровень экспрессии ЭРα. Мужчины (26) при III стадии разделились на 2 одинаковые группы по уровню экспрессии ЭРα – по 13 пациентов в каждой.

У 3 пациентов диагностирована IV стадия заболевания, и они были оперированы радикально по жизненным показаниям. Среди них был 1 мужчина с высоким уровнем экспрессии ЭРα и 2 женщины, у которых определялась как высокая (1), так и низкая (1) экспрессия ЭРα в опухолевых клетках (табл. 2).

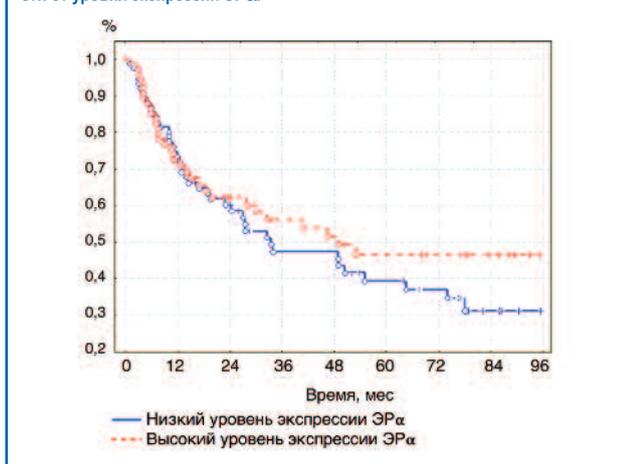
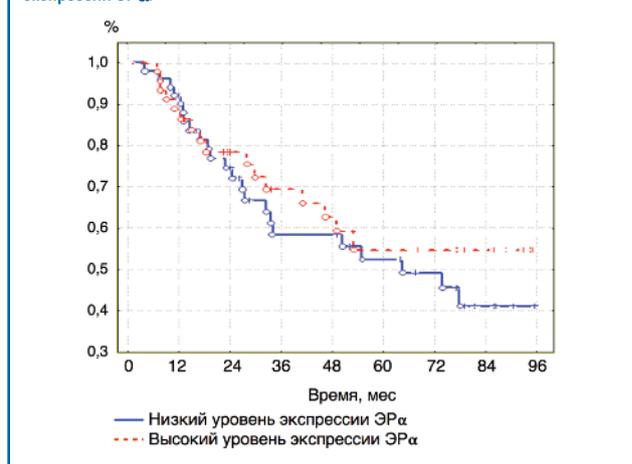
Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса было одинаковым в группе и высокого, и низкого уровня экспрессии ЭРα у пациентов обоего пола.

Среди мужчин высокий уровень экспрессии при локальном процессе был у 22 (50,0%) больных, при местно-распространенном – у 21 (47,7%), и у 1 (2,3%) диагностирована диссеминированная стадия заболевания. У мужчин с низким уровнем экспрессии ЭРα 27 (52,9%) пациентов имели локальный процесс и 24 (47,1%) – местно-распространенный, диссеминированной формы заболевания не наблюдалось. Эти группы сравнимы между собой.

У женщин в группе высокого уровня экспрессии было по 6 (46,1%) пациенток с локальным и местно-распространен-

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от распространенности процесса и уровня экспрессии ЭР α

	Мужчины				Женщины			
	ЭР α высокий		ЭР α низкий		ЭР α высокий		ЭР α низкий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Локальный процесс	22	50,0	27	52,9	6	46,1	3	42,8
Местно-распространенный рак	21	47,7	24	47,1	6	46,1	3	42,8
Диссеминированный процесс	1	2,3	-		1	7,8	1	14,4
	44	100	51	100	13	100	7	100
	95				20			

Рис. 1. БРВ всей группы радикально оперированных пациентов в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .Рис. 2. БРВ у мужчин, радикально оперированных, в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

ным процессом и 1 (7,8%) – с диссеминированной формой заболевания. Женщины с низким уровнем экспрессии распределились по 3 (42,8%) с локальной и местно-распространенной формой болезни и 1 (14,4%) с диссеминированным процессом, что также сравнимо (табл. 3).

Как видно, больные распределены на группы, сравнимые между собой по указанным выше характеристикам.

Исследование уровня рецепторного статуса

Для оценки рецепторного статуса использован иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией. Методика разработана и запатентована в лаборатории медицинской химии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson).

Метод лишен субъективной оценки результатов и является строго количественным, несмотря на внутриопухолевую молекулярную гетерогенность.

Для обработки данных применяли программное обеспечение CellQuest 3.3 и WinMDI 2.9. Анализируя гистограммы, оценивали:

- 1) показатель средней флуоресценции клеток – с помощью программы WinMDI;
- 2) количество специфически окрашенных клеток – с помощью статистического теста Колмогорова–Смирнова, встроенного в программу CellQuest 3.3 (данные которого рассчитываются с вероятностью $p < 0,001$).

Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica v6. Количественные данные представлены со средним значением (μ) и стандартным отклонением (σ) для нормально распределенных совокупностей. Для определения статистической достоверности различий количественных параметров между сравниваемыми группами использовался критерий Стьюдента (t). Для сравнения качественных признаков использовались непараметрические критерии с поправкой Йейтса на непрерывность и двусторонний вариант точного критерия Фишера p (при значениях ожидаемых чисел меньше 5); 95% доверительный ин-

тервал (ДИ) для доли определен на основе биномиального распределения.

Для оценки различий количественных данных между парно сравниваемыми группами по параметрам специфической флуоресценции использовался U-критерий Манна–Уитни, так как в большинстве случаев группы сравнения насчитывали менее 20 пациентов (малые группы). Результаты представлены в следующей форме:

- число объектов исследования (размер выборки пациентов);
- медиана значений признака;
- 95% ДИ значений для медианы;
- значение p .

Отдаленные результаты рассчитаны product-limit методом по Kaplan–Meier. Для сравнения кривых выживаемости двух групп изучаемых больных, рассчитанных по этому методу, использовали критерий Gehan–Wilcoxon. Уровень значимости критерия (максимальная приемлемая вероятность ошибки 1-го типа) нами был принят 0,05 (5%).

Результаты Анализ БРВ всей группы в зависимости от уровня экспрессии ЭР α

БРВ в течение 4 лет не различается как при высоком, так и при низком уровне экспрессии ЭР α (рис. 1). А отсутствие прогрессирования отмечается у 48% больных в каждой группе. Показатели 5-летней выживаемости составили 40% для больных с высоким уровнем экспрессии и 46,8% – для пациентов с низким, что статистически недостоверно ($p=0,7$). Далее к 6 годам наблюдения в группе с высоким уровнем экспрессии показатель остается неизменным – 46,8%, у больных с низким уровнем экспрессии падает до 35,0% ($p=0,7$). После 6-летнего срока наблюдения число больных в группах становится менее 10 человек в каждой, что на графике представлено продолжением кривых в горизонтальном направлении, и поэтому их дальнейший анализ становится необъективным.

Таким образом, по нашим данным, уровень экспрессии ЭР α не влияет в целом на БРВ и не определяет прогноз заболевания.

Рис. 3. БРВ у радикально оперированных мужчин с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

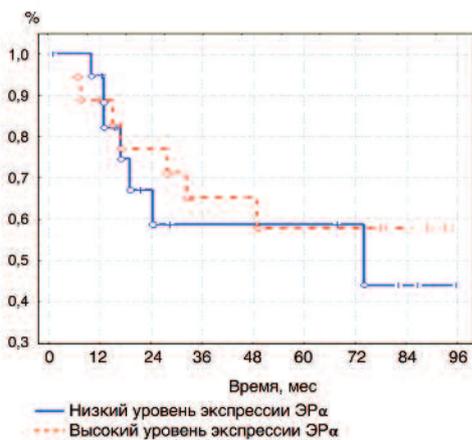


Рис. 5. БРВ мужчин с аденокарциномой и местно-распространенным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

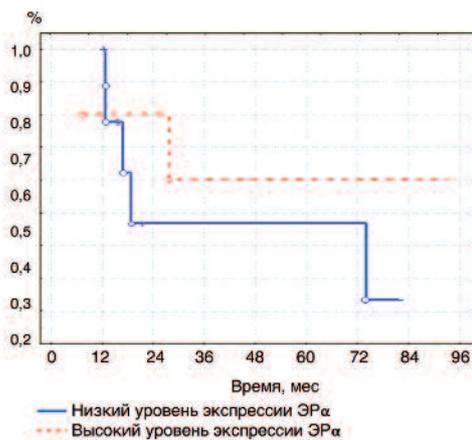


Рис. 4. БРВ у мужчин с аденокарциномой и локальным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

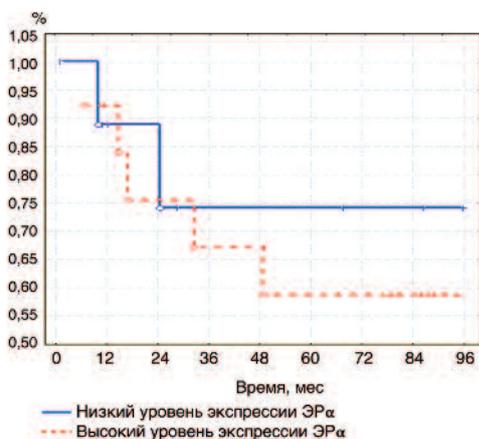
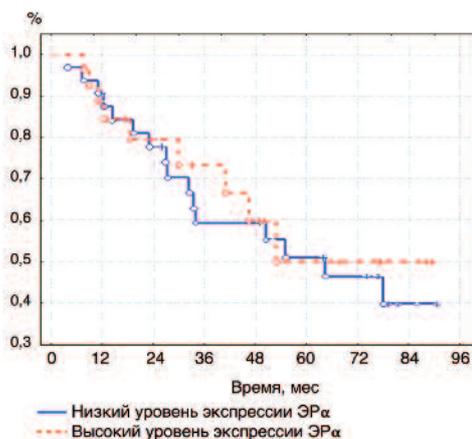


Рис. 6. БРВ радикально оперированных мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .



Анализ БРВ мужчин в зависимости от уровня экспрессии ЭР α

БРВ (рис. 2) в зависимости от уровня экспрессии ЭР α представлена кривыми, не различающимися ни по ходу, ни по численным показателям ключевых точек.

На 3-м году наблюдения разница становится максимальной, достигая 10%, что статистически недостоверно ($p=0,5$): 69,0% пациентов с высоким и 59,0% с низким уровнем экспрессии прожили без возврата болезни. И для 5-летнего срока наблюдения 52,9 и 55,0% соответственно, что также статистически недостоверно ($p=0,5$). Оценка БРВ на сроке более 6 лет не может считаться объективной из-за малого числа больных, оставшихся под наблюдением.

Учитывая отсутствие достоверных различий у мужчин в зависимости от уровня экспрессии ЭР α при анализе БРВ между группами, использовать рецептор в качестве маркера для данной когорты пациентов нецелесообразно.

Мужчины с аденокарциномой

Анализ БРВ (рис. 3) у мужчин с аденокарциномой (38) также не выявляет различий в группах при сроке наблюдения до 6 лет, причем кривые неоднократно пересекают друг друга, показывая то лучшую БРВ при высоком уровне экспрессии, то при низком уровне. Без признаков возврата болезни 3-летний порог пережили 65,3% мужчин с высоким уровнем экспрессии и 60,0% мужчин с низким уровнем экспрессии ($p=0,4$). К 5-летнему же сроку остались 58,0% пациентов без признаков возврата болезни в группе высокого уровня экспрессии и 60,0% больных с низким уровнем экспрессии в опухолевых клетках, что статистически недостоверно. Уже на 6-м году наблюдения число больных в сравниваемых группах становится весьма малым (менее

10), что не позволяет нам объективно оценить маркерную роль ЭР α на сроке 96 мес.

Анализ БРВ у мужчин с аденокарциномой и локальным процессом (рис. 4) показал, что для пациентов с низким уровнем экспрессии 3- и 5-летняя БРВ соответствует 74,5%. У мужчин с высоким уровнем отмечается постепенное снижение показателей – 67,0 и 59,0% соответственно, что не является достоверно различимым ($p=0,15$). Медиана для обеих групп не достигнута.

При местно-распространенном процессе у мужчин с аденокарциномой (рис. 5) первый год без признаков возврата пережили 78,0% с низким и 80,0% – с высоким уровнем экспрессии ЭР α . Затем в группе высокого уровня экспрессии показатель стабилизируется на 60,0% для 3- и 5-летней БРВ. Таким же образом и в группе больных с низким уровнем экспрессии 3- и 5-летний показатель соответствует 48,0%. Медиана в группе низкого уровня экспрессии ЭР α составила 19 мес, для мужчин с высоким уровнем – не достигнута. Разница показателей статистически недостоверна ($p=0,4$).

Объективно проанализировать мужчин в зависимости от стадии процесса не представляется возможным из-за малого числа больных. При построении графиков показатель p составил 0,7, 0,8 и 0,8 для I, II и III стадии соответственно.

Следует отметить, что графики (см. рис. 3–5), показывающие БРВ у мужчин с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии ЭР α , продолжают до 96 мес в связи с отсутствием данных о прогрессии заболевания пациентов, находящихся под наблюдением. Однако уже на 6-м году наблюдения число больных в сравниваемых группах становится весьма малым (менее 10), что не позволяет нам объективно оценить маркерную роль ЭР α на сроке до 96 мес.

Рис. 7. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого и местно-распространенным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

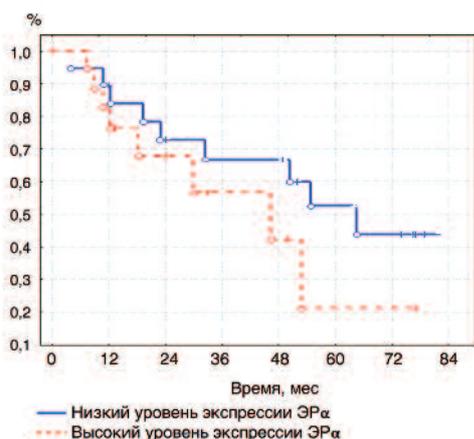


Рис. 9. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого при III стадии заболевания в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

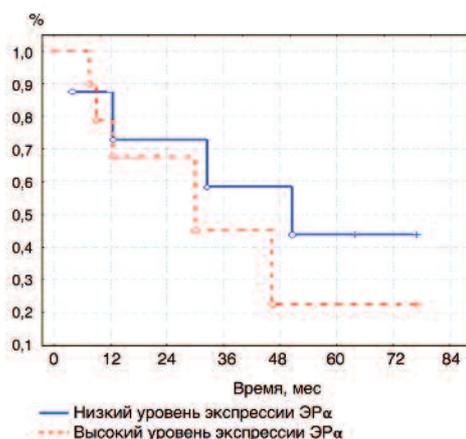


Рис. 8. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого при II стадии заболевания в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .

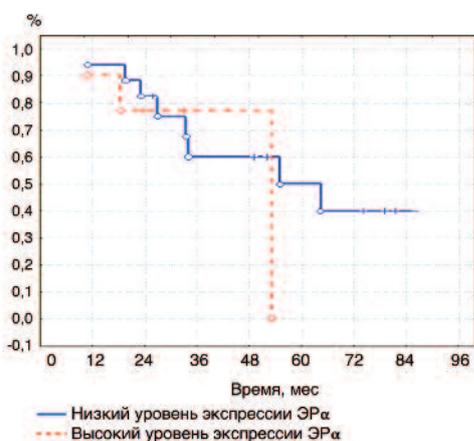
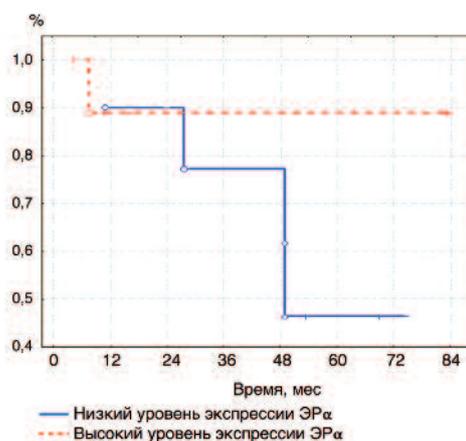


Рис. 10. БРВ женщин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР α .



Таким образом, у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от стадии и распространенности процесса отсутствует достоверная разница в БРВ при сравнении группы с высоким и низким уровнем экспрессии ЭР α , что позволяет говорить об отсутствии прогностической значимости ЭР α для данной когорты больных.

Мужчины с плоскоклеточным раком легкого

БРВ (рис. 6) в зависимости от уровня экспрессии ЭР α не различается между группами при сроке наблюдения до 5,5 года. Кривые многократно пересекают друг друга. Пациентов с высоким статусом ЭР α , проживших 1 год без признаков прогрессирования, было 85,0%, а мужчин с низким уровнем экспрессии – 91,0%. Показатели на 3-м году наблюдения у пациентов с высоким уровнем экспрессии равнялись 79,0%, при низком же – 78,0%. Данные 5-летней выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии – 50,0% и 51,0% – при низком уровне экспрессии ЭР α . Различия групп статистически недостоверны ($p=0,7$).

Медиана выживаемости для группы с высоким и низким уровнем экспрессии составила 53,0 и 64,4 мес соответственно.

Анализ БРВ у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого (рис. 7) показал, что по мере снижения показателей к 3 и 5 годам от 67,0% до 52,0% для низкого, 57,0% и 21,0% для высокого уровня экспрессии медиана для группы высокого уровня экспрессии составила 46,4 мес, в группе с низким уровнем экспрессии – 64,0 мес.

Соответственно, не выявлена статистическая разница ($p=0,4$), несмотря на числовые различия, в том числе и медианы.

У мужчин с плоскоклеточным раком легкого при II стадии заболевания (рис. 8) как с высоким, так и с низким уровнем

экспрессии ЭР α после 3-летнего наблюдения БРВ прогрессивно снижается, но цифровые различия не достигают статистической разницы ($p=0,27$). Медиана в группе низкого уровня экспрессии составила 60,0 мес, у больных с высоким уровнем не достигнута.

Анализ БРВ мужчин с III стадией плоскоклеточного рака легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР α (рис. 9) показывает, что первый год без признаков возврата болезни пережили 68,0% больных с высоким уровнем экспрессии ЭР α и 88,0% – с низким. Показатели 3-летней выживаемости составили 45,0% для высокого и 59,0% – для низкого уровня экспрессии ЭР α ($p=0,4$). К 5-му же году эти цифры снижаются до 20,0 и 42,0% соответственно. Медиана групп соответствовала для высокого уровня экспрессии 30,0 мес, для низкого – 50,0 мес. Однако статистически значимой разницы не получено ($p=0,4$).

Данные анализа БРВ пациентов с локальным процессом и I стадией плоскоклеточного рака легкого в зависимости от рецепторного статуса ЭР α , учитывая исходно малое число пациентов в группах (менее 10), представляются необъективными.

Таким образом, анализ БРВ не показал достоверных различий между группами у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от стадии и распространенности процесса. Следовательно, нельзя считать ЭР α прогностическим фактором для этих пациентов.

Женщины

Анализ безрецидивного периода у женщин с аденокарциномой (рис. 10) определяет выживаемость при высоком уровне экспрессии ЭР α 87,0% для 1-, 3- и 5-летнего срока, а при низком уровне экспрессии ЭР α – 90,0, 77,0 и 46,0 со-

ответственно. Достоверной разницы не получено ($p=0,19$). Медиана для женщин с низким уровнем экспрессии составила 49 мес.

Учитывая малое число пациентов при распределении женщин с аденокарциномой в зависимости от стадии или распространенности процесса, такой анализ представляется необъективным и в нашей статье не приводится.

Таким образом, для женщин с аденокарциномой влияние ЭР α на течение заболевания в нашем исследовании не доказано, а использование его как прогностического маркера весьма сомнительно.

Обсуждение

ЭР уже давно используются как прогностический маркер рака молочной железы, а воздействие на них антиэстрогенами стало стандартом адъювантного лечения [7].

R.Berardi и соавт. [8] ассоциирует наличие ЭР α с положительным прогнозом рака легкого, эти выводы подтверждает и W.Li и соавт. [9], который, в свою очередь, обнаруживает данную тенденцию в большей степени у пациентов при прогрессировании заболевания.

В противовес им K.Skjefstad, K.Tanaka, H.Li-Han, C.Liu и соавт. связывают ЭР α с плохим прогнозом [10–13].

Однако все они анализируют прогностическую роль ЭР α , находящегося в цитоплазме, и считают, что это его преимущественная локализация, отмечая редкую экспрессию ядерного рецептора в своих работах.

В работе K.Kadota и соавт. цитоплазматические ЭР α не влияли на прогноз рака легкого. И исследование посвящено роли ЭР α ядерной локализации в развитии рецидива и влияния на общую выживаемость [14]. Экспрессия ядерного ЭР α не влияла на рецидив заболевания. А вот показатели 5-летней выживаемости при ЭР α - (ядерных)-положительных опухолях были лучше, чем ЭР α - (ядерных)-отрицательных опухолях. Следует отметить, что в исследовании вошли только радикально оперированные пациенты с ранней стадией заболевания.

В своем исследовании M.Lund-Iversen и соавт. [15] анализировали влияние на опухоль разных схем химиотерапии в зависимости от наличия ЭР α . В результате обнаружено, что у женщин с ЭР α -позитивными опухолями наилучшие показатели выживаемости при лечении пеметрекседом и карбоплатином по сравнению со всеми группами как мужчин, так и женщин.

Вместе с тем в литературе последнее время все чаще рассматривается не просто влияние ЭР на течение заболевания, что уже не вызывает сомнений, а изучение этих рецепторов как потенциальной мишени для терапии антиэстро-

генами. Так, в работе H.Li-Han показано противоопухолевое действие тамоксифена, ралоксифена и торемифена [10]. Мишенью же для этих препаратов, как правило, выступают именно рецепторы β , либо эти рецепторы рассматриваются без детализации (отдельно α или β) [4, 16–18].

В нашем исследовании проанализированы пациенты в зависимости от уровня экспрессии ЭР α , и пациенты распределены на 2 группы в зависимости от медианы: с низким и высоким уровнем экспрессии. В литературе же сравниваются больные с ЭР α -положительными опухолями с теми пациентами, у которых ЭР α в опухолевых клетках не экспрессируются. Еще одной отличительной особенностью является применение в нашем исследовании иммунофлюоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитофлюориметрией, тогда как подавляющее большинство авторов используют иммуногистохимическое определение экспрессии, что, на наш взгляд, не может полноценно оценить наличие ЭР, так как не учитывает гетерогенность опухоли.

При сравнении групп нами не получено достоверной разницы БРВ у мужчин в зависимости от гистологической формы опухоли (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), стадии (I, II, III) и распространенности процесса (локальный и местно-распространенный).

При оценке прогностической роли ЭР α у женщин с аденокарциномой мы также не обнаружили достоверной разницы в выживаемости групп. Однако тут следует учесть довольно малое число пациенток в обеих группах (высокого и низкого уровня экспрессии) – 7 и 13. А отдельно проанализировать по стадиям или в зависимости от распространенности процесса нам представляется нецелесообразным.

Выводы

1. У радикально оперированных мужчин как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком легкого, а также женщин с аденокарциномой уровень экспрессии ЭР α в клетках опухоли не является прогностическим фактором безрецидивного течения болезни после радикальной операции, так как не получено достоверной разницы БРВ в группах с высокой и низкой экспрессией ЭР α при I, II, III стадии заболевания, так же при локальном и местно-распространенном процессе.
2. Несмотря на отсутствие влияния на динамику развития рецидива болезни после радикальной операции у пациентов обоего пола, высокий уровень экспрессии ЭР α в ткани ОМРЛ можно рассматривать в качестве потенциальной мишени антиэстрогеновой терапии с целью улучшения показателей БРВ.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Евразийский онкологический журнал. 2017. / Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost). Evrazijskij onkologicheskij zhurnal. 2017. [in Russian]
2. Sean Blandin Knight, Phil A. Crosbie, Haval Balata et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 2017; 7 (9): 170070. DOI: 10.1098/rsob.170070
3. Бозуш ТА, Дудко ЕА, Беме АА и др. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак легкого (обзор). *Биохимия*. 2010; 75 (12): 1633–41. / Bogush TA, Dudko EA, Beme AA. i dr. Estrogenovye receptory, antiestrogeny i nemelkokletochnyj rak legkogo (obzor). *Biobimiya*. 2010; 75 (12): 1633–41. [in Russian]
4. Новиков ДВ, Полоцкий БЕ, Бозуш ТА и др. ЭР β в опухолевых клетках у мужчин, радикально оперированных по поводу рака легкого, как прогностический фактор и потенциальная мишень антиэстрогеновой терапии. *Медицинский алфавит*. 2018; 15 (Т-1): 25–31. / Novikov DV, Polockij BE, Bogush TA. i dr. ER β v opuholevykh kletkakh u muzhchin, radikalno operirovannyh po povodu raka legkogo, kak prognosticheskij faktor i potencialnaya misben antiestrogenovoj terapii. *Medicinskij alfavit*. 2018; 15 (Т-1): 25–31. [in Russian]
5. Chen XQ, Zheng LX, Li ZY. Clinicopathological significance of estrogen receptor expression in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 2017; 45 (1): 51–8. DOI: 10.1177/0300060516666229
6. Lund-Iversen M, Scott H, Strøm EH et al. Expression of Estrogen Receptor- α and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (4): 2261–9.
7. Jinbua Wang, Yali Xu, Li Li et al. FOXO1 is associated with estrogen receptor alpha and affects sensitivity of tamoxifen treatment in breast cancer. *Cancer Med* 2017; 6 (1): 275–87.
8. Berardi R, Morgese F, Santinelli A et al. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. *Oncotarget* 2016; 7 (50): 82648–57. DOI: 10.18632/oncotarget.12244
9. Li W, Tse LA, Wang F. Prognostic value of estrogen receptors mRNA expression in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Steroids* 2015; 104: 1 29–36.
10. Li-Han Hsu, Nei-Min Chu, Shu-Huei Kao. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713. DOI: 10.3390/ijms18081713
11. Liu CM, Chiu KL, Chen TS et al. Potential therapeutic benefit of combining gefitinib and tamoxifen for treating advanced lung adenocarcinoma. *Biomed Research International* 2015; 6: 42041. PMID 25692143. DOI: 10.1155/2015/642041
12. Skjefstad K, Grindstad T, Khanebkenari MR et al. Prognostic relevance of estrogen receptor alpha, beta and aromatase expression in non-small cell lung cancer. *Steroids* 2016; 113: 5–13. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.05.008
13. Tanaka K, Shimizu K, Kakegawa S et al. Prognostic significance of aromatase and estrogen receptor beta expression in EGFR wild-type lung adenocarcinoma. *Am J Transl Res* 2016; 8: 81–97.

14. Kadota K, Eguchi T, Villena-Vargas J et al. Nuclear estrogen receptor- β expression is an independent predictor of recurrence in male patients with pT1aN0 lung adenocarcinomas, and correlates with regulatory T-cell infiltration. *Oncotarget* 2015; 6 (29): 27505–18.
15. Lund-Iversen M, Scott H, Strøm EH et al. Expression of Estrogen Receptor- α and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (4): 2261–9.
16. Pelekanou V, Anastasiou E, Bakogeorgou E et al. Estrogen receptor- α isoforms are the main estrogen receptors expressed in non-small cell lung carcinoma. 2018 Feb 15. pii: S0039-128X(18)30016-3. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.01.008
17. Rodriguez-Lara V, Ignacio GS et al. Estrogen induces CXCR4 overexpression and CXCR4/CXCL12 pathway activation in lung adenocarcinoma cells in vitro. *Endocr Res* 2017; 42: 219–31.
18. Zhao L, Huang S, Mei S et al. Pharmacological activation of estrogen receptor beta augments innate immunity to suppress cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115 (16): E3673–E3681. DOI: 10.1073/pnas.1803291115
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
20. Wu CT, Chang YL, Shib JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130 (4): 979–86.

Сведения об авторах

Новиков Дмитрий Владимирович – аспирант торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: dima-dima.000@mail.ru
Полоцкий Борис Евсеевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», засл. врач РФ
Богущ Татьяна Анатольевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр., рук. группы молекулярных маркеров опухолей лаб. экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», засл. деят. науки РФ
Давыдов Михаил Михайлович – д-р мед. наук, зав. торакальным отделением торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Ахмедов Бахром Бахтиярович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
Ротобельская Лидия Евгеньевна – науч. сотр. рентгенологического отделения группы медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Клинические факторы прогноза при синхронном двустороннем раке почек

М.И.Комаров✉, В.Б.Матвеев, М.И.Волкова, И.Г.Комаров, В.А.Ридин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉0050037@mail.ru

Цель исследования – оценить факторы положительного и отрицательного прогноза выживаемости больных синхронным двусторонним раком почек (ДРП).

Материалы и методы. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Когорта больных с 1996 по 2014 г. с диагнозом «синхронный ДРП» состоит из 160 пациентов. Все пациенты после окончания лечения наблюдались амбулаторно в период от 11 мес до 12 лет (медиана наблюдения 81,05±46,7 мес). Оценивались факторы, которые влияют на 5-летнюю выживаемость, как положительные, так и отрицательные. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов при использовании блока программ SPSS 23.0 для Windows.

Результаты. При синхронном ДРП 2/3 (65%) больных по поводу рака первой почки было выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство, 1/4 пациентов (n=21, 26,2%) по поводу рака обеих почек удалось выполнить органосохраняющие операции. При синхронном раке почек наилучшие, хотя и не достигшие статистической достоверности ($p=0,112$) результаты выживаемости имели больные, которым удалось по поводу опухоли обеих почек выполнить органосохраняющие хирургические вмешательства. Десятилетняя общая выживаемость этой группы больных составила 90,5% по сравнению с 62,5% при выполнении на первом этапе нефрэктомии и 76,4% у больных, которым по поводу опухоли второй почки была выполнена нефрэктомия.

Выводы. Основными факторами, влияющими на 5-летнюю выживаемость больных синхронным ДРП, являются: курение, размер первичной опухоли, возраст и вид хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак почки, двусторонний рак почек, факторы прогноза.

Для цитирования: Комаров М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Клинические факторы прогноза при синхронном двустороннем раке почек. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 51–54. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.51-54

Clinical Trial

Clinical prognostic factors of bilateral synchronous renal cancer

M.I.Komarov✉, V.B.Matveev, M.I.Volkova, I.G.Komarov, V.A.Ridin

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉0050037@mail.ru

Abstract

The aim of the study is to assess the positive and negative prognostic factors of survival in patients with bilateral synchronous renal cancer (BRC).

Materials and methods. The study was conducted on the basis of N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cohort of patients with the synchronous BRC consisted of 160 patients between 1996 and 2014. All patients after finishing treatment were observed on an ambulatory basis during the period from 11 months to 12 years (median follow-up 81.05±46.7 months). We studied factors affecting 5-year survival rate, both positive and negative. Statistical analysis of the obtained results carried out using generally accepted statistical methods such as SPSS 23.0 – block of programs for Windows.

Results. In case of synchronous BRC in 2/3 (65%) of patients the first kidney was operated on using organ-preserving surgery, in 1/4 of patients (n=21, 26.2%) both kidneys were operated on using organ-preserving surgery. In case of synchronous renal cancer the best results of survival, but without statistical significance ($p=0.112$) had patients with bilateral renal cancer who operated on using organ-preserving surgery. The 10-year overall survival in this group of patients was 90.5% in comparison with 62.5% – when nephrectomy was performed on the first stage and 76.4% in patients who had nephrectomy performed because of the renal cancer in the second kidney.

Conclusions. The main factors affecting the 5-year survival rate of patients with synchronous BRC were: smoking, primary tumor size, age and type of surgery.

Key words: renal cancer, bilateral renal cancer, prognostic factors.

For citation: Komarov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Clinical prognostic factors of bilateral synchronous renal cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 51–54. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.51-54

Введение

Почечно-клеточный рак является наиболее распространенным новообразованием в почках, на него приходится около 90% всех злокачественных опухолей почек и 2–3% всех эпителиальных опухолей с наивысшим уровнем заболеваемости. В странах Западной Европы (во Франции, Германии, Австрии, Нидерландах и Италии) вплоть до начала 1990-х годов наблюдался рост общего уровня смертности

от почечно-клеточного рака, затем он стабилизировался или стал снижаться. Однако в некоторых европейских странах (Хорватия, Эстония, Греция, Ирландия, Словакия) уровень смертности по-прежнему проявляет тенденцию к росту с одновременным увеличением скорости в целом. За последнее десятилетие в мировой онкологии отмечен рост злокачественных новообразований почек на 2–4% в год [1]. По данным анализа университетской клиники г. Новый Сад,

Таблица 1. Характеристика больных СРП		
Характеристика	Значение	
	абс.	%
Пол		
мужчины	60	75
женщины	20	25
Индекс массы тела		
<25	22	27,5
25–29,9	31	38,8
30–34,9	20	25
>35	7	8,8
Курение		
да	19	23,8
нет	61	76,3
Возраст на момент выявления рака почек [средний – 55,3 (23–82) года]		
<40 лет	5	6,3
40–65 лет	62	77,5
≥65 лет	13	16,3
Сторона рака первой почки		
слева	42	52,5
справа	38	47,5
Морфология рака первой почки		
светлоклеточный	61	76,3
папиллярный	8	10
другие варианты	11	13,7
Морфология рака второй почки		
светлоклеточный	63	78,8
папиллярный	6	7,5
другие варианты	11	13,7
Размеры рака первой почки		
до 4 см	40	50
>4 см и <7 см	21	26,6
≥7 см	19	23,4
Размеры рака второй почки		
до 4 см	38	47,5
>4 см и <7 см	27	33,75
≥7 см	15	18,75
Жалобы		
нет	37	46,2
гематурия	16	20
боли	21	26,2
слабость	5	6,3
повышение артериального давления	–	
гипертермия	1	1,3
Сопутствующие заболевания		
нет	49	61,3
гипертоническая болезнь	19	23,8
сахарный диабет	3	3,8
ожирение	1	1,3
язвенная болезнь желудка	1	1,3
ишемическая болезнь сердца	7	8,8

Таблица 2. Варианты хирургических вмешательств при СРП		
Хирургические вмешательства, последовательность	Значение	
	абс.	%
Межоперационный период, среднее (границы) – 2,61 (0,54–5,64) мес		
Вариант первой операции		
нефрэктомия	28	35,0
резекция	52	65,0
Вариант второй операции		
нефрэктомия	31	38,8
резекция	49	61,2
Последовательность		
нефрэктомия → резекция	28	35,0
резекция → резекция	2	2,6
резекция → нефрэктомия	31	38,8

включившего результаты хирургического лечения рака почки 868 пациентов, было установлено, что синхронный двусторонний рак почек (ДРП) наблюдался в 3,3% случаев, а метастатический – у 1,3% больных [2].

Общий принцип лечения больных с ДРП имеет определенные особенности, отличающие его от тактики лечения с односторонним раком почек. Так, при одностороннем раке почек, несмотря на средний возраст больных (60 лет), нормально функционирующая контралатеральная почка дает возможность применения радикальной тактики (нефрэктомия) при условии сложности выполнения органосохраняющих операций, под которыми подразумевается резекция пораженной почки. В то же время больные ДРП зачастую относятся к более молодой возрастной группе (что обусловлено прогрессированием онкологического процесса в рамках генетических патологий), и поэтому перед лечащим врачом ставятся задачи не только радикальности лечения, но и создания условий для благоприятного прогноза в отношении сохранения почечной функции [3]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в США, в которое были включены 128 пациентов, получивших хирургическое лечение при ДРП, медиана наблюдения составила 16 лет (от 10 до 49 лет), 16-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 88%, а канцер-специфическая – 97% [4].

Цель исследования – оценить факторы положительно-го и отрицательного прогноза выживаемости больных синхронным ДРП.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 больных синхронным ДРП, отобранных из 2286 пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» по поводу рака почки с 1996 по 2014 г. Все пациенты после окончания лечения наблюдались амбулаторно в период от 11 мес до 12 лет (медиана наблюдения – 81,05±46,7 мес). Средний возраст на момент выявления рака первой почки составил 55,3 года, больных старшей возрастной группы (более 65 лет) было достоверно больше – 16,2%. Опухоли папиллярного строения встречались в 10%. Размеры опухоли почки более 7 см имели более 23% больных на момент выявления рака первой почки и только 19% – на момент выявления рака второй почки. Наиболее частыми жалобами при выявлении синхронного рака почек (СРП) были гематурия (у 20% больных) и болевой синдром (у 26,2%), никаких жалоб не было у 46,2% больных. Более 60% больных не имели значимых сопутствующих заболеваний, наиболее часто (у 23,7%) встречающимся сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь (табл. 1). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов при использовании блока программ SPSS 23.0 для Windows. Почечную функцию оценивали с помощью вычисления скорости клубочковой фильтрации до операции, в раннем (28 дней и менее) и позднем (более 28 дней) послеоперационном периодах по фор-

Таблица 3. ОВ больных СРП в зависимости от варианта первого хирургического вмешательства

Вариант первого хирургического вмешательства	ОВ, %	
	5-летняя	10-летняя
Нефрэктомия	67,7±8,9	62,5±9,6
Органосохраняющий	94,2±3,2	76,7±9,8

Таблица 4. ОВ больных СРП в зависимости от размеров опухоли первой почки

Размеры опухоли, см	ОВ, %	
	5-летняя	10-летняя
До 4	95,0±3,4	75,0±7,1
>4, но <7	81,0±8,6	81,0±8,6
≥7	66,2±11,1	59,8±3,8

Таблица 5. ОВ больных СРП в зависимости от возраста на момент установления диагноза

Возраст	ОВ, %	
	5-летняя	10-летняя
До 65	84,4±4,6	80,7±5,7
≥65	64,6±11,0	27,2±8,8

Таблица 6. ОВ больных СРП в зависимости от курения

Факт курения	ОВ, %	
	5-летняя	10-летняя
Да (n=19)	56,1±9,1	35,1±4,1
Нет (n=61)	93,4±3,2	85,1±6,3

мале Creatinine Clearance (Cockcroft–Gault Equation) [5]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти.

Результаты

При синхронном ДРП 2/3 (65%) больных по поводу рака первой почки было выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство, 1/4 пациентов (n=21, 26,2%) по поводу рака обеих почек удалось выполнить органосохраняющие операции (табл. 2).

При СРП наилучшие, хотя и не достигшие статистической достоверности ($p=0,112$) результаты выживаемости имели больные, которым удалось по поводу опухолей обеих почек выполнить органосохраняющие хирургические вмешательства. Десятилетняя ОВ этой группы больных составила 90,5% по сравнению с 62,5% при выполнении на первом этапе нефрэктомии и 76,4% у больных, которым по поводу опухоли второй почки была выполнена нефрэктомия (табл. 3, рис. 1, а). По результатам нашей работы, выполнение по поводу рака первой почки органосохраняющего хирургического вмешательства вне зависимости от объема операции по поводу рака второй почки позволяет достоверно ($p=0,038$) увеличить 5-летнюю и 10-летнюю ОВ (см. табл. 3, рис. 1, б).

Результаты выживаемости были достоверно хуже у больных, размеры первой опухоли у которых были 7 см и более ($p=0,037$) и возраст которых на момент установления диагноза СРП был 65 лет и старше ($p=0,034$); табл. 4, 5.

Любопытным оказался факт, что на момент анализа живы были все больные женского пола (различия достоверны, $p=0,021$).

Из всех проанализированных нами факторов курение оказалось наиболее значимым ($p<0,0001$) в отношении достоверного снижения выживаемости: 5-летняя ОВ у курящих была практически в 2 раза меньше, чем у некурящих, а 10-летняя – почти в 3 раза хуже (табл. 6, рис. 2).

Обсуждение

Влияние курения на прогноз выживаемости больных синхронным ДРП не подвергается сомнению. В нашем исследо-

Рис. 1. ОВ больных синхронным ДРП в зависимости от последовательности (а) и варианта первого хирургического вмешательства (б).

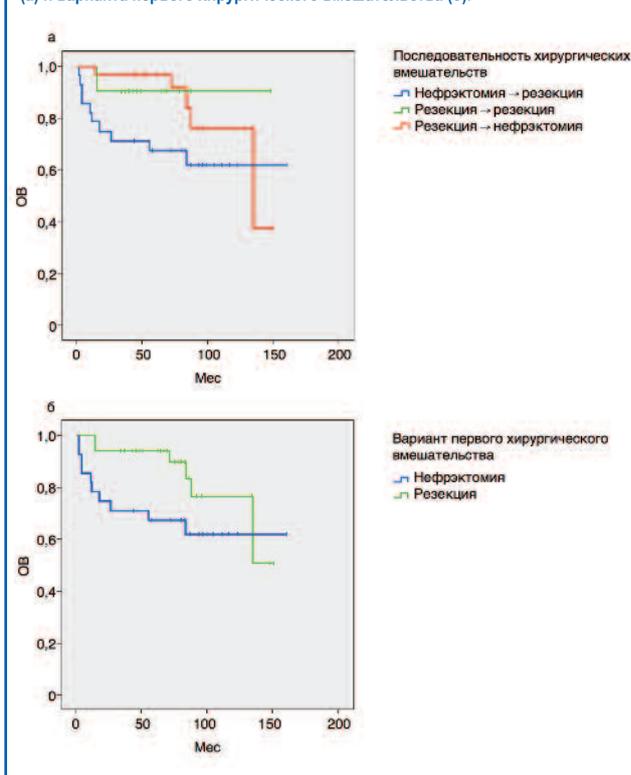
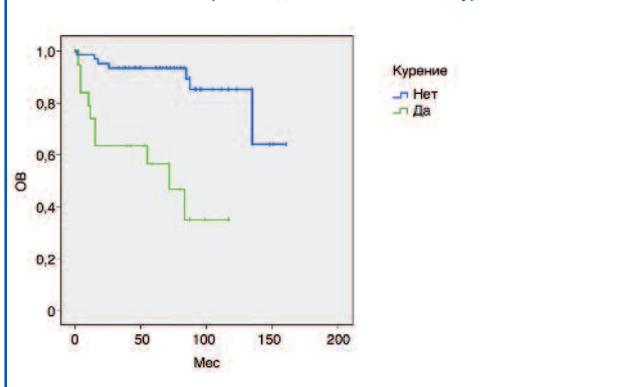


Рис. 2. ОВ больных синхронным ДРП в зависимости от курения.



вании курение оказалось самым влиятельным фактором отрицательного прогноза, наиболее значимым в отношении достоверного снижения выживаемости: 5-летняя ОВ у курящих (56,1%) была практически в 2 раза меньше, чем у некурящих (93,4%), а 10-летняя – почти в 3 раза хуже: 35% против 85% ($p=0,001$). По данным зарубежных авторов, пул пациентов, не имеющих этой вредной привычки, имеют разное преимущество в 5-летней выживаемости, от 15 до 45%. По их мнению, это может быть связано с сопутствующими заболеваниями, характерными для курящих. Результатов канцер-специфической выживаемости нет, но в будущем данные о сравнении группы курящих и некурящих будут проанализированы и опубликованы [6]. В исследованиях британских ученых показано, что 42% случаев почечно-клеточного рака обусловлены курением и избыточной массой тела (47% у мужчин и 34% у женщин) [7]. На момент анализа все женщины с СРП были живы без признаков прогрессирования болезни, в отличие от мужчин, у которых 5-летняя выживаемость составила 79,4%, а 10-летняя – 65,9% ($p=0,02$). Оценить гендерную предиктивность представляется сложной задачей и в крупных популяционных исследованиях, поэтому полученные нами данные 80 пациентов имеют в большей мере статистический результат, нежели научное заключение.

Существует ряд мнений по поводу первичного оперативного вмешательства при синхронном ДРП. Например, А.С.Переверзев и соавт. предлагают выполнять первичное оперативное вмешательство со стороны большего поражения, обосновывая этот подход циторедукцией, ограничивающей метастазирование из крупного опухолевого очага [8]. Нами использована стандартная методика оценки клинических проявлений большей опухоли почки: 1 – макрогематурия, 2 – болевой синдром, 3 – распад опухоли. При наличии одного из этих факторов выполняется оперативное вмешательство со стороны большего поражения. По возможности выполняется лапароскопическая нефрэктомия, что позволяет за счет малой инвазивности метода облегчить послеоперационный период и осуществлять операцию на оставшейся почке в условиях меньшего спаечного процесса. В остальных случаях выполняют органосохраняющую операцию со стороны меньшего поражения с последующим двухмесячным восстановлением и оценкой функции резецированной почки, лишь после выполнения операции на стороне большего поражения, по возможности органосохраняющую ($p=0,038$). Учитывая крайне высокий риск развития острой почечной недостаточности в послеопера-

ционном периоде, одномоментное выполнение хирургического вмешательства с обеих сторон не практикуется. Учитывая, что медиана времени между операциями у пациентов, прошедших хирургическое лечение, составила 2 мес, а 5-летняя ОВ составила 84,4%, что соответствует мировым данным (H.Liu и соавт., 2010 – 90%), можно заключить, что выполнение хирургического пособия на стороне большего поражения на первом этапе целесообразно только при наличии выраженных клинических проявлений [9].

Выводы

Подытоживая описанное, следует отметить, что самым влиятельным фактором прогноза выживаемости при синхронном ДРП оказалось курение. Размер опухоли почки более 7 см и возраст на момент установления диагноза старше 65 лет также являются факторами отрицательного прогноза. Органосохраняющая хирургическая тактика является положительным фактором выживаемости при синхронном ДРП.

Результаты, представленные для печати, являются итогом инициативного научного исследования.

Литература/References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1374–403. DOI: 10.1016/j.jejca.2012.12.027
2. Dozić J, Djović S, Bogdanović J et al. Preservation surgery in patients with localized renal cell cancer-Nephron Sparing Surgery. *Acta chirurgica Iugoslavica* 2014; 61 (1): 45–9.
3. Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am* 2012; 39 (2): 133–48. DOI: 10.1016/j.ucl.2012.01.006
4. Singer EA, Vounganti S, Lin KY et al. Outcomes of Patients with Surgically Treated Bilateral Renal Masses and a Minimum of 10 Years of Followup. *J Urol* 2012; 188 (6): 2084–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.038
5. Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation). <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation#creator-insights>
6. Bratslavsky G, Linehan WM. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol* 2010; 5: 267–75.
7. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions. *Br J Cancer* 2011; 105 (Suppl. 2): 77–81. DOI: 10.1038/bjc.2011.489
8. Переверзев АС, Шукин ДВ, Илюхин ЮА, Мегера ВВ. Оперативное лечение двустороннего почечно-клеточного рака. *Урология*. 2003; 2: 7–12. / Pereverzev AS, Shchubukin DV, Iliukhin YuA, Megera VV. Operativnoe lechenie dvustoronnego pochechno-kletocnogo raka. *Urologiia*. 2003; 2: 7–12. [in Russian]
9. Liu H, Sundquist J, Hemminki K. Familial renal cell carcinoma from the Swedish Family-Cancer Database. *Eur Urol* 2011; 60 (5): 987–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.031

Сведения об авторах

Комаров Максим Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. урологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: 0050037@mail.ru

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. урологическим отд-нием, зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. урологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. урологического отд-ния диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Ридин Владимир Александрович – аспирант урологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор

О.С.Белова^{✉1}, И.Г.Комаров^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉ponomarewka@mail.ru

Запущенность рака легкого и неудовлетворительные результаты его лечения в значительной мере зависят от несвоевременной диагностики на ранних этапах заболевания. Причиной тому служит отсутствие патогномичных клинических признаков и специфичной рентгенологической картины раннего рака легкого, который приходится дифференцировать с другими заболеваниями органов дыхания, в том числе протекающими с инфильтративными изменениями. По статистическим данным гипердиагностика инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с онкологическими заболеваниями органов дыхания составила от 14 до 39%, что приводит к длительному наблюдению больных раком легкого во фтизиатрических учреждениях с применением противотуберкулезной терапии, что служит причиной задержки в лечении. Выраженное визуальное сходство разных патологических процессов легких, микст-заболеваемость и иммунодефицит в сочетании с субъективными факторами, такими как пробелы в профессиональной подготовке врачей, упущения в методике обследования и отсутствие преемственности в совокупности могут являться причинами дифференциально-диагностических ошибок. В статье представлен анализ литературы, посвященной изучению проблемы распознавания рака и туберкулеза легких, описываются сходства и различия между этими заболеваниями, основные причины ошибочной диагностики, а также представлены перспективы развития современных методов диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: рак легкого, туберкулез, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Белова О.С., Комаров И.Г. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 56–61. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.56-61

Review

Differential diagnosis of lung cancer and tuberculosis: review

O.S.Belova^{✉1}, I.G.Komarov^{1,2}

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉ponomarewka@mail.ru

Abstract

The neglect of lung cancer and the unsatisfactory results of its treatment depend to a large extent on untimely diagnosis in the early stages of the disease. The reason for this is the absence of pathognomonic clinical signs and a specific radiographic picture of early lung cancer, which has to be differentiated from other respiratory diseases, including those occurring with infiltrative changes. According to statistical data, hyperdiagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis in patients with oncological diseases of the respiratory system was from 14 to 39%, which leads to long-term monitoring of patients with lung cancer in phthisiological institutions with anti-tuberculosis therapy, which causes delays in the treatment of patients with lung cancer. The pronounced visual similarity of various pathological processes of the lungs, the mixed incidence and immunodeficiency combined with subjective factors, such as gaps in the training of doctors, omissions in the survey method and the lack of continuity, can collectively be the cause of differential diagnostic errors. This article describes the similarities and differences between these diseases, the main causes of erroneous diagnosis, as well as the prospects for the development of modern diagnostic methods.

Key words: lung cancer, tuberculosis, differential diagnostic.

For citation: Belova O.S., Komarov I.G. Differential diagnosis of lung cancer and tuberculosis: review. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 56–61. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.56-61

Рак легкого (РЛ) является самой частой причиной летальных исходов среди всех онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2017 г., ежегодно в мире диагностируется более 1 млн новых случаев этой болезни. В России на РЛ приходится 15% всех случаев смерти от онкологических заболеваний: более 50 тыс. пациентов в год при заболеваемости в среднем в 60 тыс. Многие исследователи отмечают, что от 60 до 90% больных РЛ при первичном обращении

подвергаются необоснованному лечению [1]. По данным М.В.Шеляховского [2], при первом обращении больным РЛ в 29% случаев устанавливается диагноз «туберкулез легких», роль которого в общемировой структуре заболеваемости и смертности также значительна.

Туберкулез по-прежнему является распространенной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Одной из ключевых эпидемиологических детерминант туберкулеза является миграция, причины которой разнооб-

разны и включают экономические, социально-политические и климатические факторы. По данным ВОЗ, в 2016 г. туберкулезом заболели 10,4 млн человек, более 2 млрд человек, инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ), имеют бессимптомное, латентное течение инфекции. Продолжающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции привела к распространению туберкулеза в мире за последние 40 лет. Более 1,7 млн человек умерли от этой болезни в 2017 г. (среди них 0,4 млн пациентов с ВИЧ-инфекцией).

Именно поэтому очень важными являются полнота обследования пациента, использование наиболее информативных диагностических средств.

В настоящее время заболеваемость туберкулезом у пожилых людей имеет тенденцию к увеличению из-за большого числа пациентов со скомпрометированным иммунным статусом (диабет, ВИЧ и т.д.), а РЛ нередко встречается у молодых лиц [3]. Таким образом, фтизионастороженность у молодых больных и онконастороженность у пожилых больных в ряде случаев могут являться причиной гипер- и гиподиагностики. Хотя возраст пациента не является определяющим критерием дифференциальной диагностики и решение о тактике диагностики и лечения должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом всех факторов, все же, согласно рекомендациям Флейшнеровского общества (Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017), у лиц в возрасте до 35 лет в случае впервые выявленных изменений в легких прежде всего следует исключить их инфекционную этиологию [4].

Существует много общего между этими заболеваниями: они имеют высокую распространенность, поражают паренхиму легких, часто характерно малосимптомное, стертое течение в дебюте заболевания. Тщательно собранный анамнез и осмотр имеют большое значение на начальном этапе диагностического пути.

С клинико-рентгенологических позиций целесообразно различать формы РЛ: центральный, периферический рак, разновидность периферического рака – рак Панкоста и довольно редкий бронхиолоальвеолярный рак [5]. Проекция центрального рака локализуется в области корня легкого, потому он чаще выявляется по обращению, характеризуясь выраженными клиническими проявлениями, преимущественно кашлем. Кашель – наиболее ранний признак центрального РЛ. Характер кашля меняется в зависимости от стадии болезни и степени распространения опухоли, постепенно становясь сухим и мучительным. Другими частыми, хотя и не патогномичными, симптомами центрального рака являются одышка и кровохарканье. Однако при наличии кровохарканья рак обнаруживается у сравнительно небольшого числа больных, не более 20%: в большинстве случаев одной из самых частых причин возникновения геморрагических осложнений среди заболеваний легких остается туберкулез [6]. Дискомфорт и боли в груди без четкой локализации, по данным разных авторов, встречаются у 50–80% больных с центральной локализацией РЛ [5].

Периферический рак длительно не вызывает респираторных симптомов и выявляется случайно при рентгенографии грудной клетки, выполненной по какой-то другой причине. Клиническая симптоматика возникает лишь при распространении опухоли на соседние структуры и грудную стенку. В случаях, когда периферический рак подвергается распаду, могут развиваться признаки интоксикации. Рак Панкоста, являясь разновидностью периферического рака, локализуясь в верхушке легкого, характеризуется инфильтративным ростом, разрушением ребер, резкими болями в руке и характерной триадой Горнера.

Бронхиолоальвеолярный рак, распространяющийся внутри просвета бронхиального дерева, клинически ничем не проявляется на ранних стадиях, отличается медленными темпами роста. С прогрессированием процесса появляются кашель с мокротой (характерна обильная пенная водянистая мокрота), одышка, повышение температуры, слабость.

При ограниченном распространении процесса у больных туберкулезом органов дыхания жалобы также могут отсутствовать. В ряде случаев могут преобладать жалобы общего

характера, клинические симптомы неспецифичны, многообразны. Наиболее часто отмечается длительный «малый» субфебрилитет с повышением температуры до 37,2–37,5°C, что мало отражается на общем состоянии больного. Однако чаще характерны постепенное появление и развитие симптоматики. Наличие ряда симптомов воспалительного бронхолегочного заболевания, сопровождающихся явлениями интоксикации длительностью более 3 нед, должно нацелить лечащего врача на проведение дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания. Кашель при туберкулезе чаще не выражен, сухой либо малопродуктивный, присутствует в виде покашливания. Кровохарканье у лиц молодого возраста бывает первым признаком болезни, появляется, как правило, при осложнениях хронического легочного процесса. Боли в грудной клетке и одышка появляются при обширных легочных процессах, экссудативных плевритах и осложнениях туберкулеза [7]. Симптомы интоксикации проявляются в виде повышенной утомляемости, общей слабости, ночной или предутренней «холодной» потливости верхних отделов грудной клетки, потери аппетита, похудения. Эти симптомы могут быть выражены по-разному и встречаться в разных сочетаниях.

Несмотря на возможности современных методов диагностики заболеваний легких, все же нельзя пренебрегать данными анамнеза и физикального осмотра пациента, которые в ряде случаев могут привнести дополнительные данные в пользу того или иного заболевания, выделить группы риска. При сборе анамнеза жизни важно учитывать сведения о легочных и иммунных болезнях у родственников пациента, материально-бытовые условия, характер работы, профессиональных вредностей.

В случае туберкулеза уделяется большое значение выделению групп риска. К группе повышенного риска заболевания туберкулезом относят пациентов с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, профессиональные (пылевые) заболевания легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая обструктивная болезнь легких, выраженная кахексия. Сюда же относятся пациенты, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях; лица, получающие кортикостероидную, цитостатическую или лучевую терапию по поводу разных заболеваний; женщины в послеродовом периоде; лица, пострадавшие от аварии на Чернобыльской АЭС; лица, находящиеся (находящиеся) в длительном тесном бытовом или профессиональном контакте с источником туберкулезной инфекции. Должны насторожить перенесенные болезни, часто имеющие туберкулезную природу: экссудативный и рецидивирующий сухой плеврит, полиаденопатия, фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема.

Более 100 лет диагностика скрытого туберкулеза основывалась на кожных туберкулиновых пробах. В настоящее время приходится считаться со снижением дифференциально-диагностической значимости туберкулиновых проб, обусловленным происходящим в последние годы изменением реактивности организма больных туберкулезом [5]. Также у лиц, привитых вакциной БЦЖ, у сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями результаты теста могут быть ложноположительными, в то время как у пациентов с иммуносупрессией результаты теста могут быть ложноотрицательными [3].

В связи с развитием иммунологических методов диагностики туберкулеза (T-SPOT и квантифероновый тест) в последние 10 лет пытались решить некоторые из этих трудностей: с их появлением и внедрением в практику нивелируются противопоказания к проведению исследований (тесты проводятся *in vitro*), и, как следствие, отсутствуют побочные реакции и ограничения, как после проведения кожных проб; вакцинация БЦЖ также не влияет на результаты тестов. Отличие тестов состоит в том, что квантифероновый тест определяет интерферон (ИФН)- γ , вырабатываемый в ответ на внедрение МБТ, а T-SPOT определяет сами T-клетки, которые вырабатывают ИФН- γ на присутствие МБТ. В настоящее время они считаются методами современной диагностики туберкулезной инфекции, так как являются высо-

коспецифичными, в исследованиях показали высокую достоверность результатов при латентной инфекции, а также у пациентов с иммунодефицитом. Однако и эти методы имеют свои недостатки, такие как недостаточная чувствительность, неспособность дифференцировать латентную форму заболевания от активной. Продолжаются исследования и поиск способов улучшения диагностики. И тем не менее эти тесты не должны быть использованы для исключения/подтверждения туберкулеза легких с целью подтвердить или отвергнуть диагноз РЛ [3].

Естественно, что нахождение микобактерий в мазке мокроты имеет решающее диагностическое значение в этиологической верификации заболевания. По данным исследований, чувствительность бактериоскопии мазков мокроты чаще всего гораздо ниже чувствительности культуральных методов исследования, и только в совокупности они повышают точность диагностики до 98%. Продолжительность бактериологических методик сокращена современными технологиями с 8 до 2 нед. К сожалению, выявляемость МБТ в среднем не превышает 30–40% [8]. Для сокращения периода времени, необходимого для диагностики, были разработаны молекулярные тесты с целью как диагностики наличия комплекса МБТ, так и для обнаружения мутаций, приводящих к развитию резистентности к наиболее распространенным противотуберкулезным препаратам, а именно – изониазиду и/или рифампицину [9]. В 2008 г. ВОЗ было одобрено использование тест-системы GenoType MTBDRplus (версия 1.0) с целью быстрого обнаружения комплекса МБТ и его чувствительности к воздействию рифампицина и изониазида. Однако данный тест позволяет получить эффективные результаты только в 14–16% случаев при работе с отрицательными по мазку образцами пациентов. По этой причине данная версия теста используется только при работе с положительными по мазку образцами пациентов [9]. GenoType MTBDRplus (версия 2.0), а также система Xpert MTB/RIF, одобренная ВОЗ в 2010 г., обладают схожими диагностическими свойствами, чувствительностью более 70% и специфичностью, составляющей 100%. Тест-систему GenoType MTBDRplus (2.0) можно использовать вместе с системой Xpert MTB/RIF для оценки резистентности к рифампицину и получения информации относительно восприимчивости к изониазидам. Кроме того, использование тест-системы GenoType MTBDRplus (2.0) позволит получить фармакогенетическую информацию, которая может иметь очень важное значение в процессе лечения пациентов.

Сегодня для выявления туберкулеза и РЛ альтернативы лучевому методу исследования нет. Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики увеличивает вероятность выявления заболеваний на ранних стадиях. Традиционная рентгенография дает недостаточно диагностической информации, и потому «последнее слово» в дифференциации заболеваний легких в настоящее время принадлежит компьютерной томографии (КТ), хотя она и не внесла принципиально новых дополнений в рентгеномиотику туберкулеза легких.

Лучевая диагностика туберкулеза органов дыхания на раннем этапе и протекающего в виде скрытой туберкулезной инфекции является одним из наиболее важных разделов фтизиатрии [10]. Очаговый туберкулез с характерной для него бессимптомностью клинических проявлений традиционно рассматривается в основном как понятие рентгенологическое [6].

При центральном РЛ, когда рентгенологически определяются расширение и деформация корня с наличием опухолевого узла, как при узловой форме, или деформация корня с северообразным его расширением при разветвленной форме, понятие ранней диагностики рака уже весьма относительно, так как больные имеют неблагоприятный прогноз в отношении лечения и отдаленных его результатов [6]. В корне легкого прямые признаки узлового образования можно выявить только в том случае, если диаметр узла достиг 2 см. Прямые признаки центрального рака (а именно – выявление опухолевого узла в корне легкого) могут быть выявлены гораздо позже по сравнению с перифе-

рическим раком, компенсируется это разве что достаточно быстрым развитием симптомов заболевания и более высокой обращаемостью по сравнению с периферическим раком.

В тех случаях, когда туберкулез не подтверждается микробиологическими методами, диагностика туберкулеза основывается на сопоставлении клинко-рентгенологических проявлений заболевания, что может служить причиной как гипо-, так и гипердиагностики.

На основании анализа причин ошибочной диагностики РЛ по результатам лучевых методов исследования показано, что при начальном исследовании велика вероятность переоценки фактора локализации процесса. Считается, что предпочтительной областью локализации туберкулеза является верхняя доля легкого. Туберкулез действительно в 70–80% случаев локализуется в верхушечном и заднем сегментах верхней доли, однако только благодаря одному этому факту невозможно исключить диагноз РЛ. Не стоит забывать, что 2/3 всех случаев РЛ (как центрального, так и периферического) локализуется также в верхних долях. Что касается сегментарного распределения – при раке, по данным исследований, разница в частоте поражения сегментов верхней доли не столь велика, чтобы ей придавать значение. В своих исследованиях П.В.Власов и соавт. показали ошибочность суждения о том, что РЛ поражает исключительно передний сегмент верхней доли [11]. Проанализировав группу больных центральным раком верхнедолевой локализации, они установили, что суммарная частота поражения верхушечного и заднего сегментов верхней доли оказалась даже больше, чем частота поражения переднего сегмента. Анализ выявил особенности рентгеноморфологических проявлений рака в разных сегментах верхней доли, а именно – что при локализации рака в переднем сегменте, как правило, наблюдается опухолевый узел в корне, в то время как опухоли заднего и верхушечного сегментов имеют выраженную склонность к инфильтративному, преимущественно перибронхиальному, росту и в 30% случаев узел в корне отсутствовал. Именно поэтому существует заблуждение среди клиницистов, что туберкулез поражает исключительно задний и верхушечный сегмент верхней доли, а рак – преимущественно передний сегмент. Установлено, что именно эти пациенты дольше наблюдались с ошибочным диагнозом [11].

Сходство картины центрального рака и некоторых форм туберкулеза может быть обусловлено развитием бронхостеноза и, как следствие, гиповентиляции, что приводит к сгущению сосудисто-бронхиального рисунка в участках с сохранившейся воздушностью, вдобавок ко всему опухоль распространяется в перибронхиальной и периваскулярной интерстициальной ткани, что увеличивает количество линейных теней на единицу площади рентгенограммы. Однако для метатуберкулезного пневмосклероза характерны хаотичность направления тяжистых тенеобразований, их полиморфизм и преобладание на периферии; при раке, наоборот, они нарастают к корню легкого [11].

Наиболее характерным радиологическим признаком туберкулеза легких является так называемый признак «дерево в почках», который представляет собой мелкие центрилобулярные разветвленные Y- или V-образные структуры толщиной до 1–2 мм с утолщениями на концах. Морфологическим субстратом этих центрилобулярных узелков является утолщение стенок бронхиол и заполнение их расширенно просвета слизью или гноем (что позволяет визуализировать эти невидимые в норме анатомические структуры).

На рентгенограмме при РЛ также может выявляться веерообразная тяжистость от корня к периферии, обусловленная задержкой секрета в бронхах по типу ретенционных бронхоэктазов. На КТ выявляется картина так называемой муцинозной бронхографии. В области уплотненных вследствие гиповентиляции сегментов легкого выявляются более прозрачные ветвистые структуры заполненных слизью бронхов [12].

Учитывая неспецифичность радиологической картины центрального РЛ на ранних этапах развития, большое значение в диагностике этой формы заболевания приобре-

тает бронхоскопия, которая не только дает возможность установить причину бронхостеноза, но также позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза. В целях ранней диагностики центрального РЛ обязательному эндоскопическому исследованию подлежат больные, имеющие жалобы на упорный надсадный кашель в течение 3 нед, легочное кровотечение или кровохарканье; с затянувшейся или рецидивирующей пневмонией одной и той же локализации; с любыми впервые выявленными изменениями легочной ткани сегментарного или долевого характера без полного обратного развития под влиянием противовоспалительной, противопневмонической или противотуберкулезной терапии; больные с подозрением на очаговый или инфильтративный туберкулез с мономорфной очаговостью и объемным уменьшением одного-двух сегментов, не подтвержденный бактериологически; если рентгенологически выявлены деформация и изменение положения корня легкого [5].

Возможности этого метода ограничены при центральном раке верхнедолевой локализации, особенно при перибронхиальном росте опухоли, потому даже отрицательный результат эндоскопического исследования не должен заставлять клиницистов отказаться от поиска злокачественной опухоли.

Фактор локализации при периферическом РЛ также не имеет решающего дифференциально-диагностического значения: опухолевый узел может располагаться в любом сегменте легкого. Как и при центральном раке, отмечается некоторое преобладание частоты в верхних долях.

Периферический РЛ на разных этапах развития опухоли имеет разную макро-морфологическую и рентгенологическую картину. На начальных стадиях, когда опухоль склонна к инфильтративному росту, она может иметь вид небольшого неоднородного очага уплотнения неправильной или звездчатой формы, с нечеткими контурами. Позднее, когда размеры опухоли превышают 2,5 см диаметром, ее контуры становятся бугристыми и более четкими. Если опухоль мультицентрична, то может приобретать вид конгломерата из сливающихся очагов уплотнения. Одновременно с ростом опухоли в ней развиваются некробиотические процессы, которые стимулируют реактивную и стромогенную реакцию соединительной ткани. Вследствие этого в зоне опухоли формируется нечто подобное звездчатому рубцу. Впоследствии в результате ракового лимфангита, а также в результате сморщивания опухоли появляется характерный симптом «лучистости» в виде веерообразно расходящихся отростков по периферии опухоли, так называемая согопа *maligna*. Симптом имеет большое значение в диагностике и наблюдается примерно в 2/3 случаев периферического рака. Еще один из характерных, хотя и нечасто встречающихся симптомов, так называемый симптом вырезки – локальное втяжение медиального контура опухоли, обусловленное, вероятно, обрастанием опухолью прилежащего крупного сосуда. Когда опухоль прилежит к междолевой щели, можно видеть легкое втяжение утолщенной плевры (симптом паруса). На более поздних этапах развития появляется дорожка ракового лимфангита, связывающая опухоль с корнем. В корне появляются увеличенные лимфоузлы. В этих случаях говорят о фазе биполярности. Распространение опухолевого процесса на крупный бронх вызывает его обструкцию, присоединяется ателектаз – происходит так называемая централизация периферического рака [5].

В дифференциально-диагностический ряд с периферическим раком можно поставить десятки заболеваний, сопровождающихся формированием уплотнения в легком. Однако практически в подавляющем большинстве случаев приходится иметь дело с ограниченным кругом патологических процессов. Периферическую форму РЛ рентгенологически чаще всего приходится дифференцировать с туберкулезом.

Туберкулема и рак на ранних стадиях развития обычно протекают без видимых клинических симптомов, а при появлении симптоматики они, как правило, не имеют особенностей, характерных только для одного из этих заболева-

ний. При физикальном исследовании обычно не находят дифференциально-диагностических отличий, особенно при малых размерах изменений в легком.

МБТ обнаруживают лишь у части больных, нередко лишь при многократных исследованиях. При этом нередко встречается сочетание рака и туберкулеза в одном конгломерате. Выделение МБТ с мокротой у больных раком может быть связано с расплавлением старого туберкулезного очага в полости распадающейся раковой опухоли.

Диагноз туберкулемы, образовавшейся у больного туберкулезом в период наблюдения и специального лечения, обычно не вызывает затруднений. Трудности в дифференциальной диагностике туберкулемы и рака возникают при единичной опухоли в легком. Клиническое обследование в этом случае не выявляет никаких особенностей, характерных для того или иного процесса. В этом случае большое диагностическое значение имеет рентгенологическое исследование. Тень раковой опухоли более интенсивна, очертания ее менее резкие, волнистые, бугристые, тяжистые. И все же основной акцент в дифференциальной диагностике в данном случае делается на выявление туберкулезного фона: у большинства больных с туберкулемами выявляются туберкулезные изменения в окружающей легочной ткани (пневмосклероз, кальцинированные включения) или в другом легком. В корне легкого у больного с туберкулемой могут быть выявлены кальцинированные лимфоузлы [13]. В случае метастатического поражения легких имеет значение количество очагов, в то время как множественные туберкулемы встречаются редко, так же как им не свойственно распространение на соседнюю долю – чаще их рост ограничен междолевой плеврой. При двух и более туберкулемах в окружающей ткани постоянно обнаруживаются туберкулезные очаги, посттуберкулезный склероз.

Бронхоскопия при дифференциальной диагностике туберкулемы и периферического РЛ, представленного солитарным узлом, малоинформативна, особенно при небольших размерах образования. В этих случаях программу дообследования больного завершают чрескожная трансторакальная и эндоскопическая трансbronхиальная пункции.

Рак Панкоста, являясь разновидностью периферического рака, локализуется в верхушке легкого, характеризуется инфильтративным ростом и отличается тенденцией к распространению на грудную клетку, что проявляется характерной симптоматикой.

Бронхиолоальвеолярный рак, напротив, не имеет предпочтительной локализации, как и характерной рентгенологической картины, и на протяжении длительного времени может не обнаруживать динамики роста. При бронхиолоальвеолярном раке встречаются разнообразные рентгенологические проявления: это могут быть солитарный периферический узел или пневмониеподобный инфильтрат, группа очагов, симулирующих туберкулез, прикорневое уплотнение, доленое или субдоленое уплотнение, уплотнение всего легкого, мелкоузловая диссеминация и т.д. Среди этого многообразия наиболее часто встречаются три формы: узловая, пневмониеподобная и диссеминированная. Процесс может быть односторонним и двусторонним. Учитывая многообразие рентгенологических проявлений, решающее значение в диагностике бронхиолоальвеолярного рака приобретает цитологическое исследование мокроты или пункционная и катетеризационная биопсия.

Не стоит забывать о метастатических опухолях легких. Множественные легочные узелки у пациента с известной злокачественной опухолью в первую очередь наводят на мысли о метастазах, однако есть немало пациентов со множественными изменениями в легких, у которых нет указаний на какую-либо первичную злокачественную опухоль в анамнезе, и в ряде случаев ее так и не удается обнаружить.

Наиболее распространенной КТ-картиной легочных метастазов является наличие нескольких легочных узелков, чаще всего располагающихся в основании легких вследствие высокого сосудистого питания. Эти узелки находятся в случайном распределении и имеют разные размеры. Множественные метастазы в легких располагаются диффузно,

без какого-либо определенного анатомического распределения; когда узелков мало, они преимущественно субплевральны. Края легочного метастаза гладкие, хорошо ограничены, однако по мере роста опухоли, врастания ее в интерстициальное и альвеолярное пространство края ее становятся нерегулярными, плохо определяющимися [14]. Из-за этой неспецифичности трудно отличить метастазы от других рентгенологически схожих поражений, и ввиду этого характер контура очага в легком не может выступать в качестве дифференцирующего признака. Только соответствующий клинический анамнез и КТ в динамике могут отразить эволюцию неопределенных помутнений в легких до более организованных отграниченных узелков, отсутствие динамики их роста либо регрессирование, в то время как метастатическое поражение легких будет отмечаться прогрессированием роста очагов. Хотя эти классические особенности динамики очагов чрезвычайно полезны в сужении круга дифференциальной диагностики, однако в повседневной практике встречаются атипичные радиологические признаки легочных метастазов [14], что затрудняет их дифференциальную диагностику с другими, не злокачественными легочными образованиями и процессами. Эти признаки включают: кавитацию (образование полости распада), кальцификацию, кольцевидные тени, кровоизлияния вокруг опухолевого узла, пневмоторакс, опухолевую эмболию, эндобронхиальные метастазы, единичные опухолевые массы, расширение сосудов в опухолевой массе и «стерилизованные» метастазы. Детальное изучение особенностей атипичных форм метастатических опухолей легких, а также понимание гистопатологического фона их развития имеет важное значение в постановке правильного диагноза.

Результаты и возможности рентгеновской КТ в выявлении и дифференциальной диагностике периферических новообразований легкого ряд исследователей сопоставляли с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ). К преимуществам МРТ по сравнению с другими методами радиологической диагностики относят неинвазивный характер исследований и безвредность вследствие отсутствия лучевой нагрузки [15]. При стадировании РЛ МРТ позволяет добиться лучшей визуализации поражений плевры, диафрагмы и грудной стенки по сравнению с КТ. В то же время МРТ менее применима в оценке состояния легочной паренхимы из-за меньшего пространственного разрешения. Поскольку МРТ является более дорогим и менее доступным методом исследования, этот способ диагностики используют в качестве резервного для оценки опухолей, которые затруднительно оценить посредством КТ (например, опухоль Панкоста) [16]. Динамическая МРТ может играть более специфическую и/или точную роль для диагностики и лечения узловых образований легкого благодаря возможности оценки ангиогенеза опухоли для дифференциации злокачественных одиночных узловых образований в легком от доброкачественных. Тем не менее с ее помощью трудно дифференцировать активную инфекцию и другие причины развития патологического очага в легком.

Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики увеличивает вероятность выявления заболеваний на ранних стадиях. Несмотря на высокий уровень современных технологий в области визуализации органов дыхания, проблема ранней и точной диагностики их заболеваний остается актуальной. Улучшение результатов лечения в значительной степени зависит от своевременной и точной диагностики. Традиционная рентгенография дает недостаточно диагностической информации. Современные цифровые рентгеновские аппараты нового поколения с высоким пространственным разрешением позволяют не только выявлять, но и в ряде случаев диагностировать патологию на ранних этапах ее развития. Высокотехнологичные методы, такие как цифровая линейная томография (томосинтез), мультиспиральная КТ, МРТ, ультразвуковая томография и радионуклидная диагностика, играют важную роль в уточняющей диагностике. Превратив зрительно воспринимаемый образ в цифровой аналог, с помощью высококонтрастной КТ удалось существенно детализировать оценку диссеминированных состояний при разных заболеваниях легких [10].

Методики контрастных усиления позволили успешнее решать вопросы дифференциации округлых образований. Из-за большого количества активированных воспалительных клеток с высокими уровнями гликолитита активные туберкулезные поражения обычно проявляют интенсивное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ). В связи с этим изучаются возможности применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ в диагностике воспалительных и инфекционных заболеваний легких, благодаря которой удается выявить не только легочную, но и внелегочную формы туберкулеза одновременно (что приводит к экономии времени и экономической эффективности), а также оценить ранний ответ на лечение [17]. Однако ввиду отсутствия специфичности и неспособности четко отличать гранулематозную болезнь от злокачественного процесса на основе стандартизированных значений поглощения результаты ПЭТ/КТ следует интерпретировать с осторожностью. В качестве полезного метода для распознавания острой воспалительной реакции от злокачественных новообразований рекомендуется использовать двойную временную визуализацию [18], основанную на разнице скоростей дефосфорилирования ФДГ-6-фосфата: при злокачественных опухолях активность ФДГ будет постоянно высокой после пикового поглощения, в отличие от воспалительных и инфекционных состояний. Еще одной важной областью исследования является открытие новых биологических радиофармацевтических препаратов. Например, аналоги рецепторов соматостатина, меченные цитратом галлия, используются для визуализации инфекционных заболеваний, а С-ацетат накапливается опухолями, но не накапливается в очагах воспаления, что потенциально способствует дифференцировке воспаления от новообразований у пациентов с туберкулезом [17].

Несмотря на достаточно изученную семиотику инфильтративно-пневмонических, диссеминированных процессов, округлых образований в легких, далеко не всегда можно провести дифференциальную диагностику только по данным лучевого исследования. Определяющим в диагностике и выборе тактики лечения у пациентов с туберкулезом и РЛ являются молекулярно-генетическое и бактериологическое, а также гистологическое исследование биопсийного материала, полученного в ходе проведения бронхоскопии с комплексом биопсий, применение бронхоальвеолярного лаважа (с определением эндоцитогаммы, микробиологическим и молекулярно-генетическим исследованием на МБТ), браш-биопсий, эндоломинальной биопсии слизистой оболочки или патологических образований бронха; трансbronхиальной биопсии легкого; чрескожной трансторакальной пункции или видеоассистированных торакоскопических биопсий легкого и внутригрудных лимфоузлов.

Заключение

У пациентов с известными опухолевыми заболеваниями в анамнезе, имеющих большой риск метастазирования, и пациентов с иммунодефицитными состояниями, подверженных риску инфекционных осложнений, тактика диагностики и лечения основывается на конкретной клинической ситуации.

Дифференциальная диагностика инфильтративных процессов в легких является мультидисциплинарной проблемой медицины. Основные причины дифференциально-диагностических ошибок в отношении РЛ и туберкулеза обусловлены сходством (мимикрией) их клинико-рентгенологической картины, а также патоморфозом, рентгенологической изменчивостью легочных заболеваний. Иногда встречаются случаи достаточно трудной дифференциальной диагностики рака и туберкулеза легких, особенно при их сочетании в одном конгломерате.

Таким образом, с целью дифференцирования инфильтративных изменений в легких следует придерживаться определенного алгоритма диагностики. Очень важно уделить внимание анамнезу развития заболевания, выявлению групп риска, провести анализ результатов обследования больных и определить комплекс дополнительных методов обследования, в том числе высокотехнологичных. Всем пациентам следует провести КТ органов грудной клетки. Порой для установ-

ления диагноза может потребоваться применение высокотехнологичных методов обследования: бронхоскопии с комплексом биопсий, трансторакальных пункций и видеоторакоскопических вмешательств, поэтому недостаточное применение уточняющих методик диагностики, лечение без верификации диагноза могут привести к позднему обращению пациента в профильное учреждение, отсроченному лечению или вообще к его отсутствию.

В диагностике важными являются полнота обследования,

использование наиболее информативных диагностических средств, отсутствие неприемлемо длительного периода ожидания этих исследований больным. Поэтому при отсутствии возможности этиологической или морфологической верификации диагноза при обследовании в медицинских организациях муниципального и областного уровней в течение 1 мес необходимо направлять больных в медицинские учреждения федерального уровня для определения дальнейшей тактики обследования с применением высоко-

Литература/References

- Лаушкина ЖА, Филимонов ПН. Птердиагностика туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 5: 56–9. / Lausbkina ZbA, Filimonov P.N. Giperdiagnostika tuberkuleza u bol'nykh so zlokachestvennyimi novoobrazovaniiami legkikh. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 5: 56–9. [in Russian]
- Шеляховский МВ. Дифференциальная диагностика рака и туберкулеза. *Грудная хирургия*. 1963; 2: 66–72. / Sheliakhovskii M.V. *Differentsial'naiia diagnostika raka i tuberkuleza. Grudnaia khirurgii*. 1963; 2: 66–72. [in Russian]
- Vikas Pillaniya, Kamal Gera, Shekhar Kumal, Asbok Shab. Pulmonary tuberculosis masquerading as metastatic lung disease. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 97–8.
- MacMahon H, Naidich DP et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*: 2017; 284 (1): 229–30.
- Власов В.П. Рентгенодиагностика рака легкого. *Мед. визуализация*. 2005; 2: 49–55. / Vlasov V.P. *Rentgenodiagnostika raka legkogo. Med. vizualizatsiia*. 2005; 2: 49–55. [in Russian]
- Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Митронин А.В. Фтизиопульмонология, Фтизиопульмонология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 129–31. / Mishin V.Iu., Grigor'ev Yu.G., Mitronin A.V. *Ftiziopul'monologiiia, Ftiziopul'monologiiia. Uchebnik*. М.: GEOTAR-Media, 2010; с. 129–31. [in Russian]
- Холманских В.О. Актуальные вопросы клиники, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза. *Воен. медицина*. 2011; 4: 153–6. / Kholmanskikh V.O. *Aktual'nye voprosy kliniki, diagnostiki i differentsial'noi diagnostiki tuberkuleza. Voen. meditsina*. 2011; 4: 153–6. [in Russian]
- Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 912–9. / Chuchalin A.G. *Pervichnye sistemnye i legochnye vaskulity. Rus. med. zhurn.* 2001; 9 (21): 912–9. [in Russian]
- Barnard M, Albert H, Coetze G et al. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 787–92.
- Ратобильский Г.В., Никитин М.М., Лазарева М.М. и др. Современные лучевые методы в выявлении и диагностике туберкулеза. *Рос. электронный журн. лучевой диагностики*. 2014; с. 31–4. / Ratobyl'skii G.V., Nikitin M.M., Lazareva M.M. i dr. *Sovremennye luchevye metody v vyivlenii i diagnostike tuberkuleza. Ros. elektronnyi zhurn. лучевой diagnostiki*. 2014; с. 31–4. /
- уве методы в выявлении и диагностике туберкулеза. *Рос. электронный журнал лучевой диагностики*. 2014; с. 31–4. [in Russian]
- Власов П.В., Гуревич Л.А., Федченко Г.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика центрального рака верхушечного и верхнезаднего сегментов верхних долей легких. *Вестн. рентгенологии и радиологии*. 1982; 1: 7–13. / Vlasov P.V., Gurevich L.A., Fedchenko G.G. *Kliniko-rentgenologicheskaiia diagnostika tsentral'nogo raka verkhushchynogo i verkhnezadnego segmentov verkhnikh dolei legkikh. Vestn. rentgenologii i radiologii*. 1982; 1: 7–13. [in Russian]
- Glazer HS, Anderson DJ, Sagel SS. Bronchial impaction in lobar collapse: CT demonstration and pathologic correlation. *Am J Roentg* 1989; 153: 485–8.
- Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Медицина», 2004; с. 264–69. / Perel'man M.I., Koriakin V.A., Bogadel'nikova I.V. *Ftiziatriia. Uchebnik*. 3-e izd., pererab. i dop. М.: Izdatel'stvo "Meditsina", 2004; с. 264–69. [in Russian]
- Tanay Patel, Prabbakar Rajiah. Lung Metastases Imaging. 2015. www.medscape.com
- Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Дифференциальная МР-диагностика периферического рака и доброкачественной опухоли легкого. *Мед. визуализация*. 2006; 3: 39–44. / Gamova E.V., Nudnov N.V. *Differentsial'naiia MR-diagnostika perifericheskogo raka i dobrokachestvennoi opukholi legkogo. Med. vizualizatsiia*. 2006; 3: 39–44. [in Russian]
- Sanjay Manocha, Sat Sharma. Solitary Pulmonary Nodule Imaging. 2015 www.medscape.com
- Selene Capitano, Abdul Jalil Nordin, Abdul Rabim Noraini. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 247–58.
- Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001; 42: 1412–7.
- Лепихина Д.Н. Рентгеновская компьютерная томография в дифференциальной диагностике туберкулеза легких на амбулаторном этапе. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. <http://www.disserscat.com> / Lepikhina D.N. *Rentgenovskaia komp'yuternaia tomografiia v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza legkikh na ambulatornom etape. Dis. ... kand. med. nauk*. М., 2006. <http://www.disserscat.com> [in Russian]

Сведения об авторах

Белова Ольга Сергеевна – аспирант отделения хирургического №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ropotarewka@mail.ru

Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения хирургического №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: komarovig@mail.ru