

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

Современная Онкология

№4

том 20, 2018

Тема номера: Клиническая онкология



MEDIAMEDICA

Современная Онкология

2018, Том 20, №4

SOVREMENNAYA ONCOLOGY =
JOURNAL OF MODERN ONCOLOGY

2018, Vol. 20, No. 4

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		EDITOR-IN-CHIEF
Поддубная И.В. (Москва)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina V.Poddubnaya, prof. (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ		EXECUTIVE SECRETARIES
Комарова Л.Е. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Lyudmila E.Komarova, prof. (Moscow, Russia)
Подвызников С.О. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey O.Podvyaznikov, prof. (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Горбунова В.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	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		EDITORIAL COUNCIL
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

Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России)
О.П.Трофимова, И.З.Заводнова, Г.С.Тумян, Ю.И.Прямикова, Н.В.Волкова, О.С.Зайченко, А.В.Назаренко

5

CLINICAL ONCOLOGY

Modern radiation therapy in part of treatment primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of 131 patients treated at N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation)
O.P.Trofimov, I.Z.Zavodnova, G.S.Tumyan, Yu.I.Pryamikova, N.V.Volkova, O.S.Zaichenko, A.V.Nazarenko

Journal Article

Эффективность таргетной терапии при лечении распространенных форм рака яичников
В.В.Саевец, А.В.Важенин, Л.Ф.Чернова, И.Г.Шимоткина, О.В.Курченкова, А.А.Мухин, А.В.Таратонов

16

The effectiveness of targeted therapy in the treatment of common forms of ovarian cancer
V.V.Saevets, A.V.Vazhenin, L.F.Chernova, I.G.Shimotkina, O.V.Kurchenkova, A.A.Mukhin, A.V.Taratonov

Journal Article

Методика лапароскопической установки порт-систем для проведения внутрибрюшной химиотерапии у пациенток с прогрессирующим раком яичников
В.В.Лозовая, Л.В.Черкес, О.А.Малихова, Б.К.Поддубный

20

A method of laparoscopic installation of port systems for intra-abdominal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer
V.V.Lofovaya, L.V.Cherkes, O.A.Malikhova, B.K.Poddubny

Journal Article

Контроль качества иммуногистохимических исследований в России: вчера, сегодня, завтра...
И.В.Колядина, Г.А.Франк, И.В.Поддубная, Ю.Ю.Андреева, Л.Э.Завалишина

23

Quality control of immunohistochemical analyzes in Russia: yesterday, today, tomorrow...
I.V.Kolyadina, G.A.Frank, I.V.Poddubnaya, Yu.Yu.Andreeva, L.E.Zavalishina

Editorial

Диагностическая тактика при метастатическом поражении легких: обзор
И.Г.Комаров, О.С.Белова

27

Diagnosis of metastatic pulmonary disease: review
I.G.Komarov, O.S.Belova

Review

Немелкоклеточный рак легкого с поражением бифуркации трахеи: пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи или химиолучевая терапия?
И.А.Дадыев, М.М.Давыдов, М.С.Шогенов, А.Г.Абдуллаев, М.А.Ибраев, А.А.Филатов

32

Non-small cell lung cancer with the tracheal bifurcation involvement. Carinal pneumonectomy or chemo-radiation therapy?
I.A.Dadyev, M.M.Davydov, M.S.Shogenov, A.G.Abdullaev, M.A.Ibraev, A.A.Filatov

Journal Article

Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого: непосредственные и отдаленные результаты
И.А.Дадыев, М.М.Давыдов, А.Г.Абдуллаев, И.О.Кулик, З.А.Амбалова, П.И.Ахмедов, А.Ю.Анохин, Б.М.Карашева

36

Pneumonectomy with carinal resection in patients with non-small cell lung cancer: short and long-term results
I.A.Dadyev, M.M.Davydov, A.G.Abdullaev, I.O.Kulik, Z.A.Ambalova, P.I.Akhmedov, A.Yu.Anokhin, B.M.Karasheva

Journal Article

Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом
Л.Г.Бабичева, И.В.Поддубная

41

Bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma
L.G.Babicheva, I.V.Poddubnaya

Review

Множественные механизмы действия эрибулина мезилата: новые данные и клинические аспекты
Хавьер Кортес, Патрик Шöffски, Брюс А.Литтлфилд

49

Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications
Javier Cortes, Patrick Schöffski, Bruce A.Littlefield

Review

Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России)

О.П.Трофимова^{✉1,2}, И.З.Заводнова¹, Г.С.Тумян^{1,2}, Ю.И.Прямыкова¹, Н.В.Волкова¹, О.С.Зайченко¹, А.В.Назаренко¹

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

✉dr.Trofimova@mail.ru

Введение. На протяжении многих десятилетий XX в. лучевая терапия играла ведущую роль в лечении больных с лимфопролиферативными заболеваниями, являющимися высокочувствительными к ионизирующему излучению новообразованиями. Но в связи с эффективным развитием химиотерапии, открытием и бурным внедрением в практику таргетных препаратов роль лучевой терапии при различных видах лимфом становится менее определенной во многих клинических ситуациях. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстра nodальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь имеет специфические морфоиммунологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных схожих по проявлениям лимфопролиферативных заболеваний. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимуществ одного лекарственного режима перед другим в рамках контролируемых исследований не показано.

Цель. Изучение современных подходов к химиолучевому лечению больных ПМВКЛ с попыткой их «индивидуализации» в зависимости от различных прогностических факторов.

Методы. В работе проведен тщательный анализ результатов терапии 131 больного ПМВКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» с 2005 по 2017 г. Более 1/2 (58%) – женщины, медиана возраста составила 30 лет. На разных исторических этапах лечение ПМВКЛ осуществлялось по разным режимам химиотерапии: MACOP-B+R – 55 (42%), R-CHOP – 40 (30,5%), R-DA-EPOCH – 36 (27,5%). Лучевую терапию получили 99 пациентов.

Результаты. Эффективность лечения во всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой: ремиссии достигнуты у 87% больных, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 78%, общая выживаемость – 88%. При медиане наблюдения 37 мес у 17 (13%) из 131 больного в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения был рецидив или прогрессирование заболевания. Терапия этой группы больных оказалась малоэффективной: 12-месячная общая выживаемость не превышала 37%. В группе 99 пациентов с проведенной иммунотерапией были достигнуты высокие показатели 3-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (при медиане наблюдения 37 мес) – 91 и 88% соответственно. Показано, что интенсивные режимы иммунотерапии (R-MACOP-B, R-DAEPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ: 3-летняя выживаемость без прогрессирования в ПЭТ-негативной группе составила 92% по сравнению с 26% в ПЭТ-позитивной группе. Проанализирована частота лучевых повреждений легких при проведении конвенциональной и 3D-конформной лучевой терапии.

Заключение. Определен алгоритм оптимального лечения больных ПМВКЛ с учетом клинических факторов, программы лекарственного лечения, степени регрессии опухоли и ее метаболической активности, объема и метода облучения.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, лечение, прогностические факторы, лучевая терапия.

Для цитирования: Трофимова О.П., Заводнова И.З., Тумян Г.С. и др. Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России). Современная Онкология. 2018; 20 (4): 5–15. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180142

Journal Article

Modern radiation therapy in part of treatment primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of 131 patients treated at N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation)

O.P.Trofimova^{✉1,2}, I.Z.Zavodnova¹, G.S.Tumyan^{1,2}, Yu.I.Pryamikova¹, N.V.Volkova¹, O.S.Zaichenko¹, A.V.Nazarenko¹

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.

117997, Russian Federation, Moscow, ul. Nametkina, d. 16

✉dr.Trofimova@mail.ru

Abstract

Background. For many decades of the twentieth century, radiation therapy has played a leading role in the treatment of patients with lymphoproliferative diseases, which are highly susceptible to ionizing radiation by neoplasms. But due to the effective development of chemotherapy, the discovery and rapid introduction of targeted drugs into practice, the role of radiation treatment in various types of lymphomas becomes less defined in many clinical situations. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma (PMBCL) belongs to the primary extranodal tumors and originate from a thymic medullary B cell. The disease has specific morphoimmunological and genetic characteristics that allows it to be identified from the others similar in manifestations lymphoproliferative diseases. The standard of treatment for PMBCL is immunochemotherapy with subsequent irradiation of a residual tumor in the mediastinum. Currently, the benefits of one chemotherapy regimen over the other ones have not been shown in controlled studies.

Aim. To study the modern approaches to the chemoradiotherapy in PMBCL patients with an attempt to "individualize" them depending on various prognostic factors.

Methods. The study conducted a thorough analysis of the treatment results of 131 patients with PMBCL who were treated in the N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2005 to 2017. More than half of the patients were women (58%), the median age was 30 years. At different historical periods, the treatment of PMBCL was applied according to different chemotherapy regimens: MACOP-B+R – 55 (42%), R-CHOP – 40 (30.5%), R-DA-EPOCH – 36 (27.5%); 99 patients received radiation therapy.

Results. The efficacy of treatment in the whole group of PMBCL patients was high: remission was achieved in 87% of patients, 3-year progression-free survival was 78%, and overall survival was 88%. With a median follow-up of 37 months, 17 (13%) of 131 patients had a relapse or progression of the disease within 13 months from the start of treatment; no late relapses were detected. Treatment of this group was ineffective: the 12-month overall survival did not exceed 37%. In the group of 99 patients with immunochemoradiotherapy, high rates of 3-year overall survival and progression-free survival (with a median of 37 months) were achieved – 91% and 88%, respectively. It has been shown that intensive immunochemotherapy regimens (R-MACOP-B, R-EPOCH) do not differ in efficacy and have statistically significant advantages over the standard R-CHOP regimen. Positron emission tomography (PET) is an important prognostic tool in the treatment of patients with PMBCL: 3-year progression-free survival in the PET-negative group was 92% compared with 26% in the PET-positive group. The frequency of radiation damage to the lungs during conventional and 3D conformal radiation therapy was analyzed.

Conclusion. The algorithm of optimal treatment for PMBCL patients was determined based on clinical factors, the drug treatment program, the degree of regression of the tumor and its metabolic activity, volume and method of irradiation.

Key words: primary mediastinal B-cell lymphoma, treatment, prognostic factors, radiotherapy.

For citation: Trofimova O.P., Zavodnova I.Z., Tumyan G.S. et al. Modern radiation therapy in part of treatment primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of 131 patients treated at N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation). *Journal of Modern Oncology*. 2018; 20 (4): 5–15. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180142

Введение

На протяжении многих десятилетий XX в. лучевая терапия (ЛТ) играла ведущую роль в лечении больных с лимфопролиферативными заболеваниями, являющимися высокочувствительными к ионизирующему излучению новообразованиями. Но в связи с эффективным развитием химиотерапии, открытием и бурным внедрением в практику таргетных препаратов роль ЛТ при различных видах лимфом становится менее определенной во многих клинических ситуациях.

В России исследований о роли ЛТ в лечении больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) немного [1, 2]. В последние 20 лет в ежедневную практику активно внедряются новые технологии и методики ЛТ [3]. Определение места ЛТ, ее значения в эпоху современного лекарственного лечения представляется актуальным и важным.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям, происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы и составляет примерно 2–3% среди всех НХЛ и 6–12% среди В-крупноклеточных лимфом. Опухоль чаще встречается у молодых женщин, характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с развитием типичных клинических проявлений: кашля, одышки, отека лица, шеи, верхних конечностей, деформации грудной клетки. Симптом компрессии верхней полой вены (ВПВ) определяется более чем у 1/2 больных, часто диагностируются плеврит, перикардит, отмечается инвазия опухоли в крупные магистральные сосуды [4]. Характерным признаком ПМБКЛ считается отсутствие периферической лимфаденопатии, что затрудняет постановку диагноза. Несмотря на то что рост опухоли в пределах ограниченного пространства приводит к появлению симптомов на ранних этапах заболевания, за-

стую уже на момент диагностики определяют экстранодальные поражения за пределами грудной клетки без увеличения региональных лимфатических узлов (почки, надпочечники, яичники, органы желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочная железа, центральная нервная система). Поражение костного мозга встречается крайне редко. Симптомы интоксикации наблюдаются нечасто, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяется у большинства больных. ПМБКЛ имеет специфические морфоиммунологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных схожих по проявлениям заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны» [5, 6].

ПМБКЛ является относительно редким и недавно описанным заболеванием, поэтому существует объяснимый дефицит проспективных рандомизированных исследований по лечению этой формы В-клеточных лимфом. Стандартом терапии больных ПМБКЛ в настоящее время является комбинация иммунохимиотерапии и ЛТ [7]. Схема CHOP была стандартом полихимиотерапии (ПХТ) на протяжении 25 лет, открытие и введение в практику моноклонального антитела CD20 ритуксимаба значительно улучшило результаты лечения больных ПМБКЛ.

Использование схем III генерации (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных анти-CD20 антител с CHOP (R-CHOP), применение интенсивных режимов с длительной суточной инфузией (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМБКЛ [8–13], однако преимущества одного режима перед другим не были тестированы на большом клиническом материале в рамках одного исследовательского центра.

Встречается немалое число исследований, демонстрирующих хорошие результаты лечения у больных ПМБКЛ после

проведения только лекарственного этапа. Так, C.Moskowitz и соавт. оценили результаты терапии больных ПМБКЛ с применением R-CHOP с консолидацией ПХТ ICE. Показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 78%, авторами предложено не проводить ЛТ в качестве консолидации полученной ремиссии [14].

В ретроспективном исследовании канадских авторов K.Savage и соавт. проанализированы результаты комбинированного лечения 153 больных ПМБКЛ. Было показано, что рутинное применение ЛТ в качестве консолидации после иммунохимиотерапии (n=50) не улучшило отдаленные результаты в сравнении с больными, которые не получали облучение (n=70). При медиане наблюдения 9 лет различия в показателях общей – ОВ ($p=0,77$) и безрецидивной выживаемости – БВ ($p=0,65$) в 2 подгруппах оказались незначительными. Это подтверждает вывод о возможности отказа от ЛТ при определенных условиях [15]. Аналогичное заключение делают и американские исследователи K.Dunleavy и соавт.: 3-летняя бессобытийная выживаемость у больных ПМБКЛ после программы DAЕРОСН-R составляет 93%, при этом ЛТ была проведена только 2 пациентам [16].

С другой стороны, в подавляющем числе исследований отмечена важная роль дистанционной ЛТ на область средостения после иммунохимиотерапии у больных ПМБКЛ. Ее проведение заметно улучшает показатели ОВ, повышает частоту полных ответов на лечение. В ретроспективном многонациональном исследовании, проведенном P.Zinzani и соавт. в 2002 г., были оценены результаты лечения 426 больных ПМБКЛ. Оценивались три схемы ПХТ – CHOP/CHOP-like, M[V]ASOP-B режим и высокодозная химиотерапия с ауто-трансплантацией. Частота достигнутой полной ремиссии после завершения химиотерапии в 3 подгруппах была одинаковой (49, 51 и 53% соответственно), но она существенно возрастала после проведения ЛТ на область средостения (67, 84 и 77% соответственно). Авторы продемонстрировали достаточно высокие показатели 10-летней ОВ (44, 71 и 77% соответственно) и БВ (35, 67 и 78% соответственно) [17].

Данные наблюдения за 138 больными ПМБКЛ, получившими лечение в 13 институтах Италии, показали, что проведение ЛТ после химиотерапии улучшает результаты лечения в сравнении с только химиотерапией ($p=0,04$), увеличивает число полных ремиссий [18].

J.Wang и соавт. провели ретроспективный анализ влияния облучения после иммунохимиотерапии на результаты лечения 63 пациентов ПМБКЛ. Было определено, что проведение ЛТ на зону средостения одновременно с ритуксимабом после лекарственного этапа терапии (n=35) значительно повысило показатели 5-летней ОВ – 87% против 58% ($p=0,001$) и 5-летней ВБП – 75% против 39% ($p=0,001$) у 28 больных без лучевого этапа лечения [19].

A.Brossoli и соавт. из Болонского института гематологии в 2017 г. представили результаты 20-летнего опыта лечения 98 пациентов с ПМБКЛ. Все они получали химиотерапию по схеме MASOP-B + ритуксимаб. ЛТ на область средостения была проведена 67 (68%) больным. Получены следующие результаты: после лекарственного этапа лечения полный ответ был зарегистрирован у 61 (62,2%) человека, частичный ответ получен у 27 (27,6%). После проведенной ЛТ 82 (83,7%) больных имели полный ответ на лечение, 6 (6,1%) – частичный. В течение первых 2 лет после лечения у 11 (11,2%) пациентов был отмечен рецидив болезни. Семнадцатилетняя ОВ составляет 72,0%. Авторы делают вывод о высокой эффективности схемы химиотерапии III поколения MASOP-B, необходимости проведения консолидирующей ЛТ для увеличения полных ответов опухоли на лечение, ОВ пациентов. Авторы также обращают внимание на необходимость проведения дальнейших исследований для определения группы больных с полным ответом после иммунохимиотерапии, которым безопасно можно не осуществлять облучения [20].

После завершения лекарственного лечения у большинства пациентов с ПМБКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении.

D.Smith и соавт. показали, что опухоль с остаточным объемом больше 100 см³ после химиотерапии является

статистически значимым фактором риска развития рецидива [21].

Оценка результатов позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), проведенной после химиотерапии у больных ПМБКЛ, может быть инструментом для определения целесообразности осуществления, выбора доз и объемов последующей ЛТ. В 2015 г. были опубликованы превосходные результаты лечения 115 больных ПМБКЛ в рамках исследования IELSG. Лечение включало иммунохимиотерапию и облучение области средостения. Пятилетние показатели ОВ и БВ больных составили 92 и 86% соответственно. В исследовании также были получены достоверно значимые различия между 5-летними показателями БВ у больных с разными результатами ПЭТ/КТ после всего проведенного лечения (DC1–3 в сравнении с DC4–5 – 99% против 68% соответственно; $p<0,0001$) [22].

Вместе с тем трактовка данных ПЭТ/КТ после проведенной иммунохимиотерапии во многих исследованиях неоднозначна и противоречива [23]. По-видимому, эта проблема будет разрешена после публикации результатов III фазы рандомизированного многоцентрового исследования IELSG 37, стартовавшего 1 ноября 2012 г., дизайн которого включает централизованную оценку влияния результатов ПЭТ и рандомизацию ПЭТ-негативных больных (DC1–3) после иммунохимиотерапии на дальнейшее наблюдение или консолидирующую ЛТ (в суммарной дозе 30 Гр, начало 3D-CRT – через 6–8 нед после химиотерапии), планируется набор 540 пациентов ПМБКЛ. Завершение исследования планируется в 2022 г. (www.ielsg.org).

Отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата является важным предиктором хорошего прогноза, но ПЭТ-отрицательный ответ (DC1–3) не может полностью исключить наличие минимальной остаточной болезни, что может привести к развитию позднего рецидива.

Однако и ПЭТ-положительный ответ (DC4–5) после проведения лекарственного лечения нужно также интерпретировать с осторожностью, так как он имеет низкую прогностическую значимость (11–63%), что ограничивает его полезность в оценке остаточной массы (объясняется молодым возрастом больных, еще функционирующим тимусом, бурной иммунной реакцией на терапию моноклональными антителами) [24].

Учитывая молодой возраст больных и хорошие перспективы отдаленной выживаемости, наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения и, в частности, уменьшения дозы или полного отказа от ЛТ при ПЭТ-негативных результатах после лекарственного противоопухолевого этапа.

Вместе с тем риск раннего прогрессирования опухоли, крайне неблагоприятные результаты лечения рецидивов требуют очень взвешенного подхода к принятию решения и определению адекватной тактики 1-й линии терапии при ПМБКЛ. Очень важен выбор оптимального варианта первичного лечения, так как результаты терапии при прогрессировании или рецидиве ПМБКЛ крайне неутешительны.

Так, по данным J.Kuruvilla и соавт. (2008 г.), лишь 25% больных с рецидивами ПМБКЛ ответили на лечение, 2-летняя ОВ после выявления и терапии рецидивов составила 15% [25].

Выбор наиболее эффективного и менее токсичного режима химиотерапии, использование ПЭТ/КТ для прогнозирования заболевания и попытки уменьшения объема облучения, оценка возможностей современной 3D-ЛТ в сравнении с предыдущими методами в плане анализа частоты осложнений и числа локальных рецидивов – эти и другие актуальные задачи поставлены в основу данной научно-исследовательской работы.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных 131 больного с впервые выявленным диагнозом ПМБКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» с 2000 по 2017 г. У всех пациентов диагноз заболевания установлен на основании иммуноморфологического исследования опухолевой ткани с использованием расширенной панели

Рис. 1. Распределение больных ПМБКЛ в зависимости от режима химиотерапии, %.

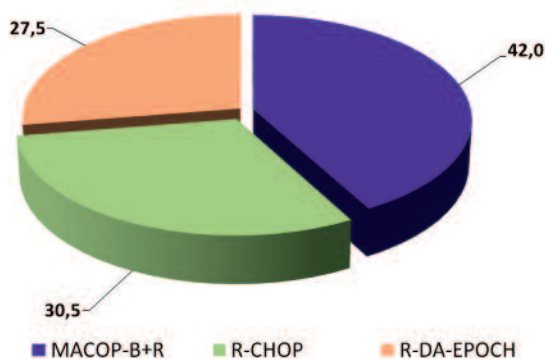
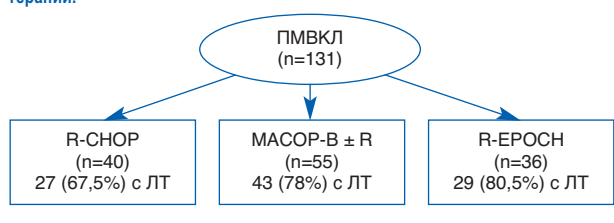


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от режима химиолучевой терапии.



антител: CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1, HLA-DR, Ki-67.

Для всех пациентов проводилась оценка международного прогностического индекса – МПИ (International Prognostic Index) [26], который включал в себя следующие неблагоприятные факторы: возраст старше 60 лет; повышение уровня ЛДГ; общее состояние больного, соответствующее 2–4-й степеням ECOG; III–IV стадии заболевания; наличие более одного очага экстранодального поражения. В соответствии с числом прогностических факторов выделено 4 группы риска раннего прогрессирования: низкая – 0–1 фактор, промежуточная низкая – 2 и промежуточная высокая – 3 (последние 2 часто объединяются в группу промежуточно-высокого риска), высокая (4–5 неблагоприятных факторов).

На разных исторических этапах лечение пациентов ПМБКЛ проводилось по 3 программам: MACOP-B+R, R-CHOP, R-DAEPOCH.

Для оценки эффективности лечения большинству больных выполнялось ПЭТ/КТ. У пациентов с выполненным ПЭТ-исследованием оценка эффекта производилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working Group Response Criteria, 2014), у больных без ПЭТ – в соответствии с рекомендациями рабочей совещания в Cotswald, 1989 [27].

С целью консолидации ремиссии или с лечебной целью в случае наличия ПЭТ-позитивных очагов не позднее 28 дней после завершения лекарственного лечения больным проводилась ЛТ на зоны исходно вовлеченных лимфатических узлов и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см, разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) в 30–44 Гр (медиана дозы – 36 Гр, в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана–Мейера. Значимыми считались различия с вероятностью не менее 95% ($p \leq 0,05$). Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCIC v.3.0 [28] и RTOG/EORTC [29].

Распределение больных ПМБКЛ, получивших ЛТ, в зависимости от схемы лекарственной терапии

Вся группа с ЛТ (n=99)	Абс.	%
MACOP-B+R	43	43,4
R-CHOP	27	27,3
R-EPOCH	29	29,3
Всего	99	100

Результаты и обсуждение

Клинической базой для нашего исследования послужили данные о 131 больном ПМБКЛ, получившем иммунохимиолучевое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в 2005–2017 гг.

В исследование были включены 76 (58%) женщин и 55 (42%) мужчин. Медиана возраста составила 30 лет (от 16 до 70 лет). У большинства больных ПМБКЛ отмечался местно-локализованный опухолевый процесс в пределах переднего верхнего средостения с вовлечением органов грудной клетки: I–IIЕ стадии установлены у 87 (66%), III – у 8 (6%), IV – у 36 (28%) пациентов. Симптомы интоксикации определялись у 72 (55%) человек.

У всех пациентов первоисточником опухолевого роста явилась вилочковая железа. У 89 (68%) из 131 больного размеры образования в средостении превышали 10 см. Синдром сдавления ВПВ был установлен у 58 (44%) больных. В 21% случаев (28 больных) отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, у 42 (32%) пациентов диагностирован тромбоз вен верхней половины туловища. Выявлена четкая корреляция между размерами опухоли в средостении и частотой развития тяжелых осложнений, таких как синдром ВПВ. Наличие последнего достоверно ассоциировалось с развитием тромбоза вен верхней конечности. Таким образом, наличие массивного опухолевого поражения средостения является прямым показанием к назначению антитромботической терапии (низкомолекулярный гепарин) в профилактическом или лечебном режиме.

Другим клиническим проявлением заболевания, отягчающим его течение, было развитие плеврита и/или перикардита. Наличие выпота в плевральной и перикардиальной полости отмечено соответственно у 47 (36%) и 45 (34%) больных. Сочетание плеврита и перикардита было у 26 (20%) пациентов.

В значительном проценте случаев (65%) у пациентов с ПМБКЛ были диагностированы различные экстранодальные поражения. В большинстве случаев (70%) при наличии отдаленных органных вовлечений не определялись увеличенные абдоминальные лимфатические узлы, что вновь подтверждает первичный экстранодальный характер заболевания с типичными путями дальнейшего метастазирования опухоли вне лимфатической системы. Само по себе наличие экстранодального вовлечения клинически отягчающее течение ПМБКЛ: симптомы интоксикации были соответственно у 37 и 65% больных в зависимости от Е-стадии. Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани (68%). Поражение костного мозга не было установлено ни в одном случае.

Распределение больных по группам риска в зависимости от МПИ было следующим: низкая группа риска – 36 (28%) пациентов, промежуточная – 62 (47%), высокая – 33 (25%). Небольшая численность группы высокого риска раннего прогрессирования, скорее всего, объясняется молодым возрастом большинства больных и местно-распространенным (IIЕ стадия) опухолевым процессом в пределах грудной клетки.

На разных исторических этапах лечение пациентов проводилось по 3 программам: схема MACOP-B+R применена у 42% больных, R-CHOP – 30,5%, R-DA-EPOCH – 27,5% (рис. 1).

С целью консолидации ремиссии или с лечебной целью в случае наличия ПЭТ-позитивных очагов не позднее 28 дней после завершения лекарственного лечения 99 больным была проведена ЛТ на зоны исходно вовлеченных лимфатических узлов и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см, РОД 2 Гр 5 раз в неделю до СОД в 30–44 Гр

(медиана подведенной СОД составила 36 Гр, в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр). Распределение больных с проведенной иммунохимиолучевой терапией в зависимости от схемы осуществленной химиотерапии представлено в таблице и на рис. 2.

В наше исследование включены больные ПМБКЛ, комбинированное лечение (иммунохимиотерапия + ЛТ) которым проводилось в период с 2005 по 2017 г., и виды дистанционной ЛТ в этот временной период принципиально различались. Конвенциональная 2D-ЛТ была проведена 50 больным, 3D-конформная ЛТ – 49.

До 2009 г. пациентам с ПМБКЛ по завершении этапа химиотерапии осуществлялась дистанционная 2D-конвенциональная ЛТ. Она выполнялась на γ -терапевтическом аппарате РОКУС-АМ, линейных ускорителях электронов фирмы Phillips SL-75-5, Phillips-МТ без многолепесткового коллиматора диафрагмы. Лечение проводилось с использованием γ -излучения, фотонного излучения энергией 6 МэВ.

Главной отличительной особенностью предлучевой подготовки к конвенциональной ЛТ, осуществляемой на рентгеновских симуляторах фирмы Siemens, являлось то, что расчет лечебного плана производился только по одноплоскостным сечениям-срезам тела на уровне центров, выбранных на рентгеновском симуляторе полей облучения.

При выборе полей для лучевого воздействия на область средостения и при необходимости на зоны лимфооттока пользовались общепринятыми анатомическими ориентирами. Зоны пересечения полей облучения средостения и зон лимфооттока экранировались защитными блоками.

На рис. 3 представлена рентгенограмма больного с выбранным полем для проведения ЛТ на зону средостения.

В объем ЛТ в соответствии с рекомендациями тех лет включались все средостение, корни обоих легких, при указании на вовлечение в процесс легочной ткани – парамедиастинальные отделы легких, при наличии данных о поражении периферических лимфатических узлов они также включались в зону облучения.

Лечение проводилось РОД 2 Гр, СОД колебались от 30 до 40 Гр в зависимости от результатов, полученных после проведенной ПХТ.

На рис. 4 представлены примеры дозового распределения при проведении ЛТ на область средостения с двух встречных переднезадних полей.

С 2009–2010 гг. после полного переоснащения отделения 3D-конформная ЛТ проводилась на 6 линейных ускорителях электронов модели Clinac 2300 CD, Clinac IX, Clinac 600C и Clinac 600EX (Varian Medical Systems) с интегрированными многолепестковыми коллиматорами диафрагм Millennium 120, встроенными рентгеновскими системами портальной визуализации, работающими в режимах рентгенографии, рентгеноскопии, томографии в коническом пучке (СВСТ); системой синхронизации ЛТ с дыханием. Лечение проводилось с использованием фотонов энергией 6 и 18 МэВ, электронов энергией от 9,12 и 18 МэВ.

Первым этапом топометрической подготовки к проведению 3D-конформной ЛТ являлось выполнение исследования на компьютерном томографе с виртуальной симуляцией Light Speed RT 16, КТ-симуляторах с функцией виртуальной симуляции VCT Light Speed GE (компании General Electric и SOMATOM Definition AS – с шагом исследования 2,5–5 мм). При проведении предлучевой подготовки и во время всего курса ЛТ использовались фиксирующие приспособления – позираторы с четкой фиксацией головы пациентов в специальном подголовнике, угла подъема грудной клетки, углов отведения обеих верхних конечностей, позволяющих точно воспроизводить положение пациентов при последующей КТ и ежедневных укладках на протяжении всего курса ЛТ. Для фиксации нижних конечностей также использовались специальные подставки (подколенные); рис. 5.

Исследование на компьютерном томографе проводилось с шагом 2,5–5 мм. Полученные в цифровом виде изображения на КТ передавались на рабочую станцию с помощью информационно-управляющей системы Agfa, где врач-ра-

Рис. 3. Пример выбора полей для лучевого воздействия на средостение с ориентированием на костные структуры при подготовке к 2D-ЛТ. Обозначены ориентиры для экранирования нормальных тканей (легочная и сердечная).

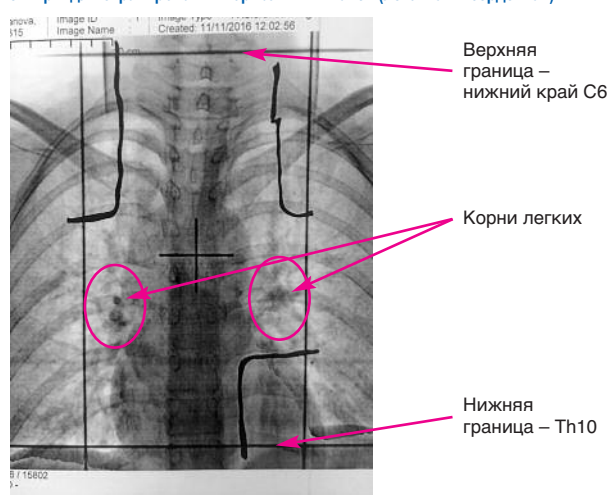
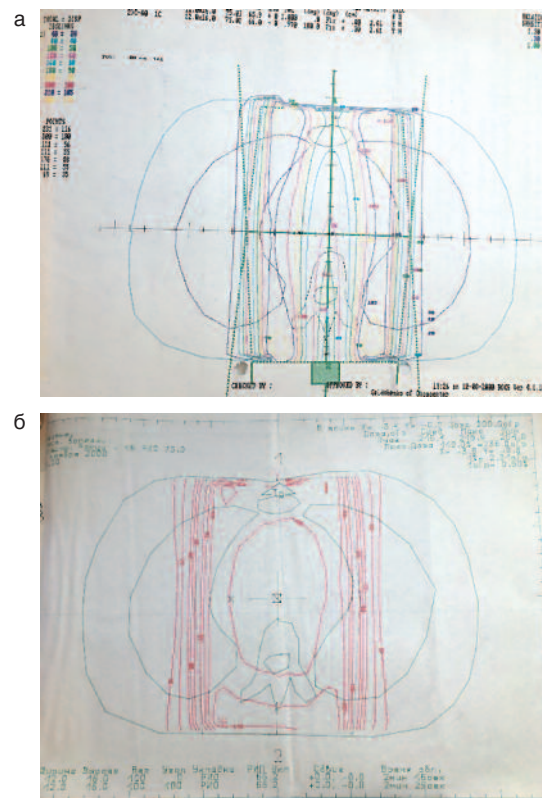


Рис. 4. Примеры дозового распределения при проведении ЛТ на зону средостения с двух встречных переднезадних полей на γ -терапевтическом аппарате РОКУС-66 АМ (а), фотонным излучением с блоком на спинной мозг (б).

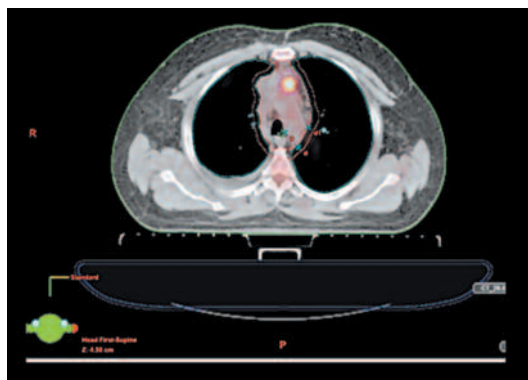


диолог на каждом срезе поэтапно оконтуривает критические органы (легкие, сердце, спинной мозг, печень) с формированием мишеней для лучевого воздействия, обозначает лечебную дозу. Проведение этапов предлучевой подготовки, планирования программ ЛТ больным в нашем исследовании выполнялось согласно рекомендациям Международных комиссий по радиационным единицам и измерениям ICRU-62, ICRU-83, которые вводят определения лечебных объемов, методы нормировки и предписания дозы, принципы разработки лечебного плана, необходимого для выполнения предписаний. Согласно этим рекомендациям при планировании нами выделялись следующие объемы облучения – GTV (Gross Tumor Volume), CTV (Clinical Target Volume), PTV (Planning Target Volume). При выборе программ мы

Рис. 5. Фиксирующее приспособление позиборд (а) и положение больного на позиборде на столе компьютерного симулятора во время предлучевой подготовки (б).



Рис. 6. Слияние ПЭТ- и КТ-изображений на этапе объемного планирования больной М.

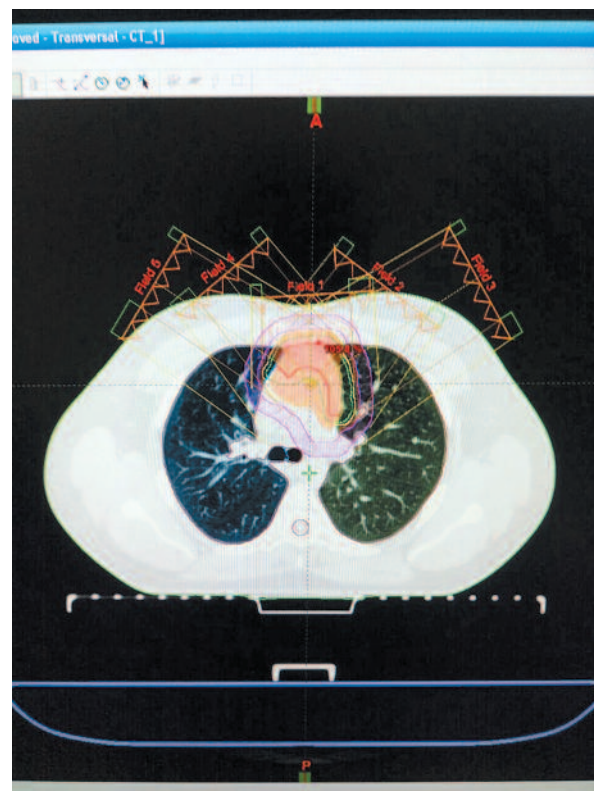


стремились к тому, чтобы величина поглощенной дозы радиации в различных точках облучаемого объема PTV, согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям ICRU-50, ICRU-62, варьировала от 95 до 107% [30].

С 2010 г. многие исторически принятые концепции дозы и объема ЛТ у больных НХЛ были пересмотрены в связи с появлением современных средств визуализации и планирования. А с 2014 г., согласно рекомендациям ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group), мы применили новую концепцию для определения объемов ЛТ – ISRT – involved site radiotherapy – с включением исходно пораженных лимфатических узлов и зон экстранодального распространения (перикард, легочная ткань), определяемых с помощью КТ или ПЭТ/КТ с отступами в зависимости от конкретной клинической ситуации, произошло уменьшение объемов ЛТ в краниокаудальном направлении.

Начиная с 2010 г. в практику лечения больных ПМВКЛ широко вошел новый метод исследования с оценкой активности определяемых на КТ-срезах опухолевых масс – ПЭТ/КТ – современный неинвазивный радионуклидный метод метаболической визуализации, широко используемый в онкологии для стадирования, оценки эффективности

Рис. 7. Дозовое распределение при лечении пациентки М. с ПМВКЛ.



лечения и определения прогноза заболевания. Фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ), является одним из самых распространенных радиофармпрепаратов в ПЭТ-диагностике.

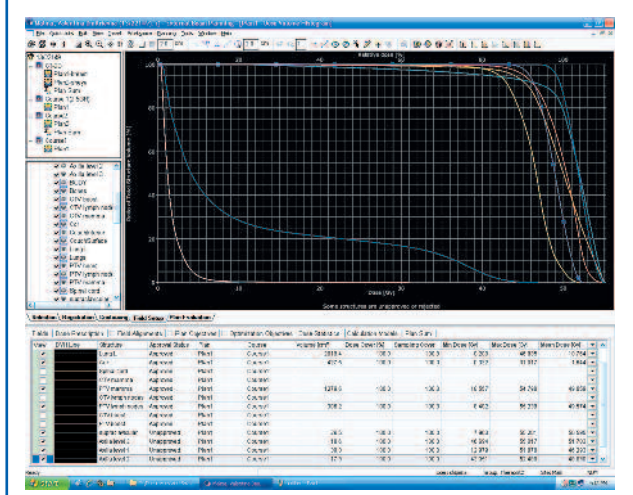
Уровень метаболической активности опухоли у больных ПМВКЛ определяет СОД. С 2010 г. при выборе объемов облучения мы использовали новые технологии наложения данных ПЭТ/КТ и КТ во время проведения предлучевой подготовки, что увеличивало точность подведения лучевой дозы. На рис. 6 представлено слияние ПЭТ-, КТ-изображений.

Следующим этапом предлучевой подготовки является расчет дозового плана с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D- и 4D-планирования на компьютерных станциях TMS-Helax (до 2009 г.) и системе компьютерного планирования Eclipse 8–11 (Varian Medical System). Процедура планирования состоит в выборе оптимального набора полей облучения с учетом массы каждого, использования устройств формирования полей (клиновидные фильтры, блоки).

Методические аспекты облучения (количество, размеры и взаиморасположение полей), энергия излучения подбирались индивидуально для каждой пациентки с учетом анатомического строения, экранирования критических для облучения органов. Лучевое воздействие на зоны исходного поражения в средостении и/или периферические лимфатические узлы осуществлялось с применением фотонного излучения энергией 6 и 18 МэВ. Чаще всего использовались методика 3D-CRT и методика вперед (прямого) спланированного IMRT – методика «поле-в-поле», при которой к двум тангенциальным полям добавляются несколько небольших фигурных (сформированных с помощью многолепесткового коллиматора диафрагмы) полей для создания гомогенного распределения дозы в лечебном объеме – уменьшения зон максимумов дозы и подведения дозы к «недооблученным» зонам. Пример такого дозового распределения представлен на рис. 7.

Дополнительным средством оценки качества плана облучения является использование данных гистограмм доза–объем (DVH – Dose Volume Histogram).

Рис. 8. Пример гистограммы доза-объем для больной М. с кривыми дозовой нагрузки на легкие, сердце, РТВ.



DVH представляет собой график распределения дозы в облучаемом объеме (чаще всего в РТВ и в каждом критическом органе). Обычно проводится расчет нескольких планов облучения с построением DVH для каждого плана. На рис. 8 представлена DVH рассчитанного лечебного плана.

Именно на основе анализа DVH выбирался оптимальный план лечения с подведением максимальной дозы на опухоль и минимальной на органы риска, но без ущерба для полного покрытия запланированной дозой планируемого лечебного объема. При определении толерантных доз до 2010 г. лучевые терапевты пользовались таблицами Emami по уровню минимальных и максимальных доз с риском развития тяжелых повреждений нормальных тканей у 5 или 50% больных, развивающихся в течение 5 лет наблюдения [31]. С 2010 г. мы руководствовались рекомендациями QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) [32].

Результаты лечения

Эффективность лечения во всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой: ремиссии достигнуты у 114 (87%) больных, 3-летняя ВБП составила 78%, ОВ – 88% (рис. 9, 10). При медиане наблюдения 37 мес, у 17 (13%) из 131 больного в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения был рецидив или прогрессирование заболевания; ни одного позднего рецидива не выявлено.

Получены достоверные различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Так, из 17 больных, пролеченных без эффекта, 7 (41%) получили MACOP-B+R, 9 (53%) – R-CHOP и только 1 (6%) пациенту проведена схема R-DA-EPOCH ($p=0,005$). Эффективность 1-й линии терапии определяла в целом судьбу больных ПМВКЛ. Так, в нашем исследовании у 17 пациентов было раннее прогрессирование опухоли. Им назначены различные режимы 2-й линии терапии, в 5 случаях выполнена высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологических гемопоэтических стволовых клеток, в 2 – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее лечение этой группы больных оказалось малоэффективным – 12-месячная ОВ не превышала 37% (медиана – 17 мес); рис. 11.

Выявлены статистически значимые различия в длительности противоопухолевого эффекта в зависимости от режима химиотерапии: 3-летняя ВБП составила 78% (MACOP-B+R), 65% (R-CHOP) и 91% (R-DA-EPOCH) соответственно. Эффективность различных режимов химиотерапии трансформировалась и в сроки жизни больных: 3-летняя ОВ была 88, 62 и 97% соответственно (рис. 12, 13). Обращает на себя внимание факт, что программа R-CHOP значительно уступает по показателям ВБП и ОВ остальным двум другим режимам. Мы сопоставили эффективность двух интенсивных режимов химиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по

Рис. 9. ВБП 131 больного ПМВКЛ.

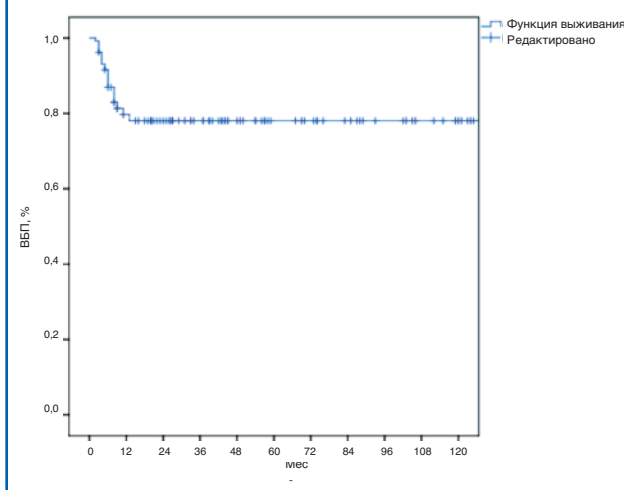


Рис. 10. ОВ 131 больного ПМВКЛ.

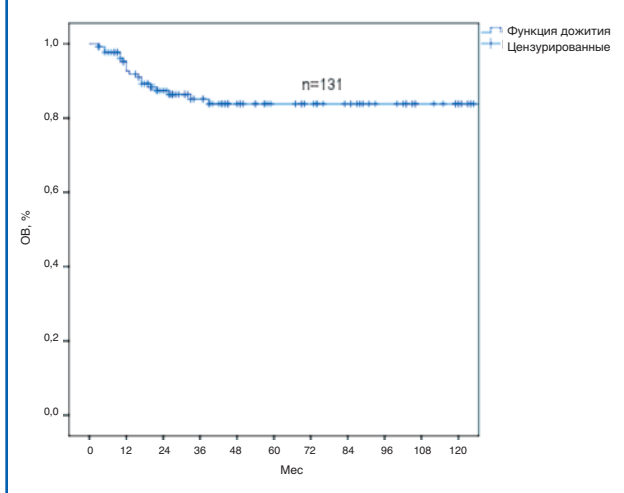
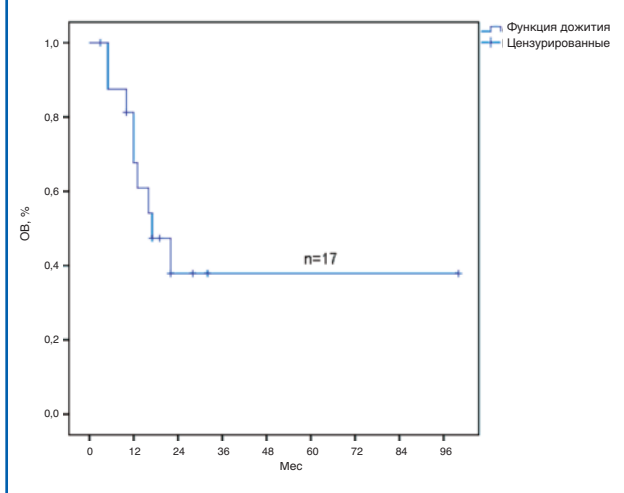


Рис. 11. ОВ 17 пациентов с ранним прогрессированием опухоли.



схеме R-CHOP. Оказалось, что при сравнении режимов MACOP-B+R и R-DAEPOCH статистически значимых различий в ВБП и ОВ не получено.

Таким образом, интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не отличаются друг от друга по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значенные могут иметь другие факторы, такие как токсичность,

Рис. 12. ВБП в зависимости от режима химиотерапии.

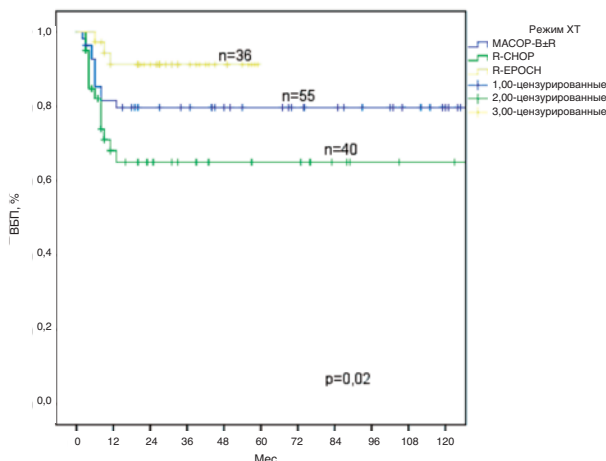


Рис. 13. ОВ в зависимости от режима химиотерапии.

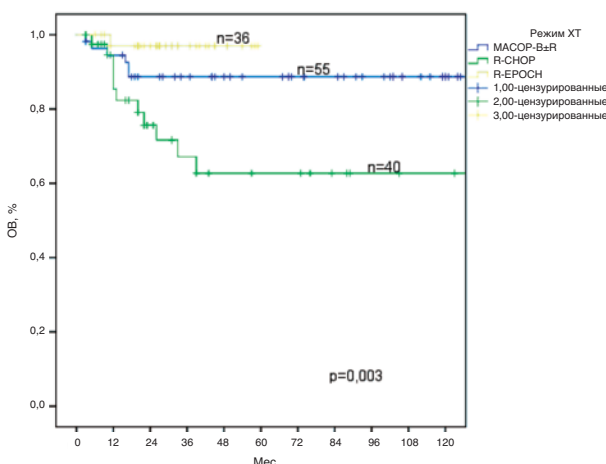
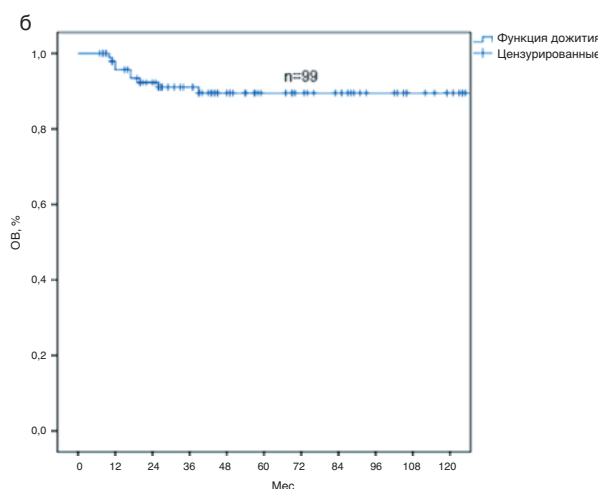
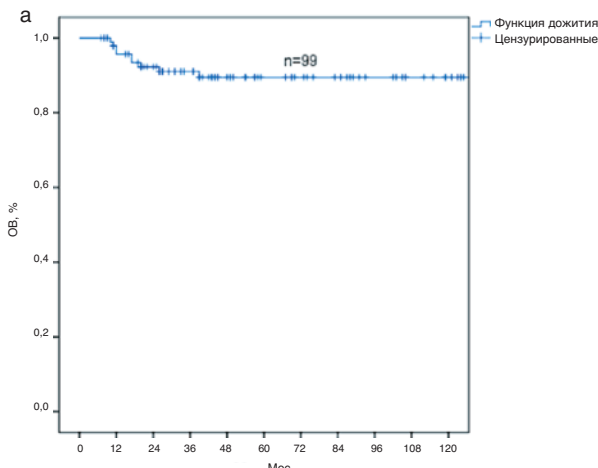


Рис. 14. Трехлетние результаты лечения 99 больных ПМВКЛ с проведенной иммунохимиолучевой терапией (медиана наблюдения – 37 мес).



стоимость, режим (амбулаторный или стационарный) выполнения химиотерапии, а также число больных в каждой лечебной подгруппе, нуждающихся в ЛТ.

Нами проанализированы результаты лечения в группе 99 больных ПМВКЛ, которым выполнено запланированное иммунохимиолучевое лечение. При медиане наблюдения 37 мес нами зарегистрированы высокие показатели 3-летней ОВ – они составили 91%, ВБП – 88% (рис. 14).

Выполнена оценка частоты развития локальных рецидивов в группе 99 больных в зависимости от вида ЛТ – 2D-ЛТ (n=50) и 3D-конформная ЛТ (n=49). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и типу лекарственного лечения. При медиане наблюдения 37 мес в группе с проведенной 2D-ЛТ как этапа комбинированного лечения было зарегистрировано 8 (16%) локальных рецидивов в зоне облучения в сравнении с 4 (8%) рецидивами у больных, получивших 3D-конформную ЛТ. Однако этот факт не влиял в целом на сроки отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ ($p=0,2$).

В то же время частота ранних и поздних лучевых осложнений зависела от технологии выполнения облучения. Рентгенологически выявляемые повреждения легочной ткани статистически значимо чаще отмечались при проведении 2D- по сравнению с 3D-ЛТ [у 16 (32%) и 9 (18%) больных соответственно $p<0,05$], клинически выраженные пульмониты также достоверно чаще наблюдались у больных с проведенной 2D-ЛТ – у 7 (14%) человек – в сравнении с 3 (6%) больных ПМВКЛ из группы с проведенной 3D-конформной ЛТ.

Нами изучено влияние различных клинических факторов на дальнейшее течение заболевания. Оказалось, что генерализованные III–IV стадии, вовлечение легочной ткани и

распространение опухоли экстранодально за пределами грудной клетки статистически значимо ассоциировались с худшими показателями ВБП (рис. 15–17). Больные с низким и промежуточным риском раннего прогрессирования в соответствии с МПИ имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную ВБП в отличие от больных группы высокого риска (рис. 18). Снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз выше 15×10^9 на момент диагностики опухоли также коррелировали с результатами 3-летней ВБП ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). В то же время другие клинические факторы, такие как пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, размеры опухоли средостения, повышение ЛДГ, не имели самостоятельного влияния на дальнейшее течение заболевания.

Для оценки эффективности лекарственного лечения 99 (76%) больных проводилась ПЭТ с [18]-фтор-2-дезоксиглюкозой (FDG). В нашем исследовании 50 (51%) из 99 пациентов были ПЭТ-негативными, 16 (16%) – ПЭТ-позитивными и у 33 (33%) определялись очаги резидуального накопления в средостении, соответствующие критериям DC3 (сомнительные данные).

Изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания. Оказалось, что 3-летняя ВБП практически не различается в группе больных с негативными и сомнительными данными ПЭТ (93 и 91% соответственно) и была статистически значимо хуже у ПЭТ-позитивных пациентов (26% с медианой 8 мес); рис. 19. Такие же результаты получены при оценке 3-летней ОВ: 93, 96 и 53% соответственно (рис. 20).

Поскольку результаты лечения ПЭТ-негативных и ПЭТ-сомнительных больных не различаются, мы объедини-

Рис. 15. ВБП в зависимости от стадии заболевания.

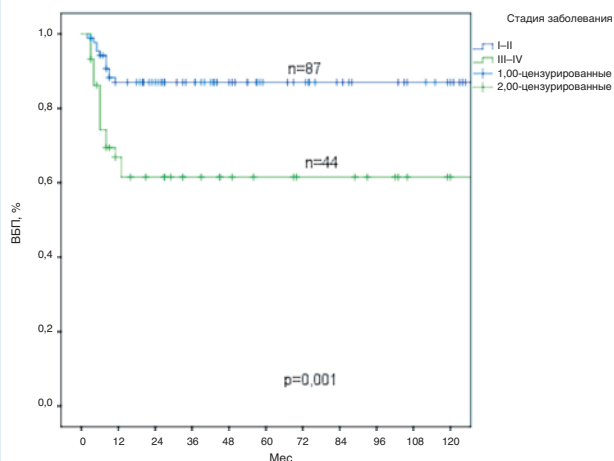


Рис. 18. ВБП в зависимости от МПИ.

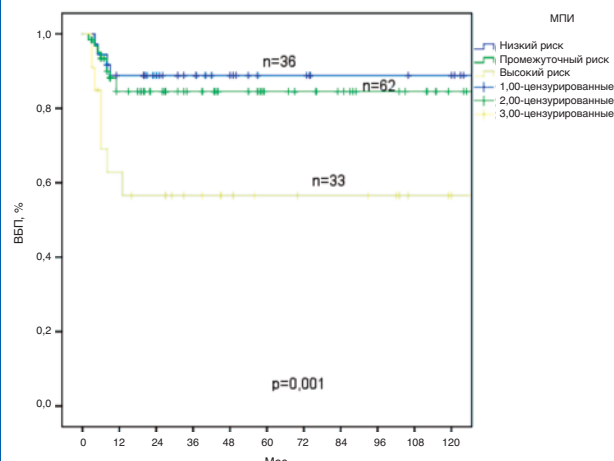


Рис. 16. ВБП в зависимости от поражения легочной ткани.

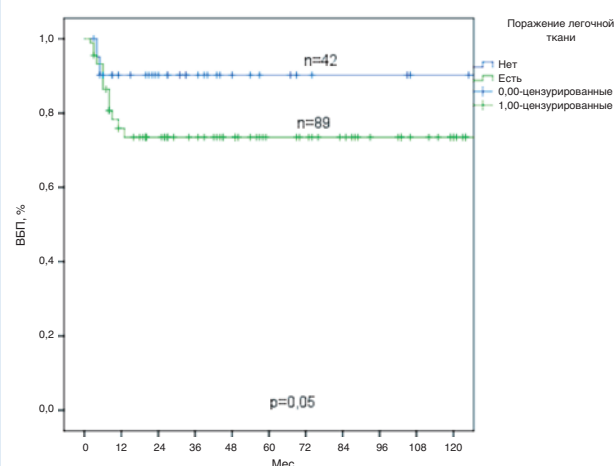


Рис. 19. ВБП в зависимости от результатов ПЭТ.

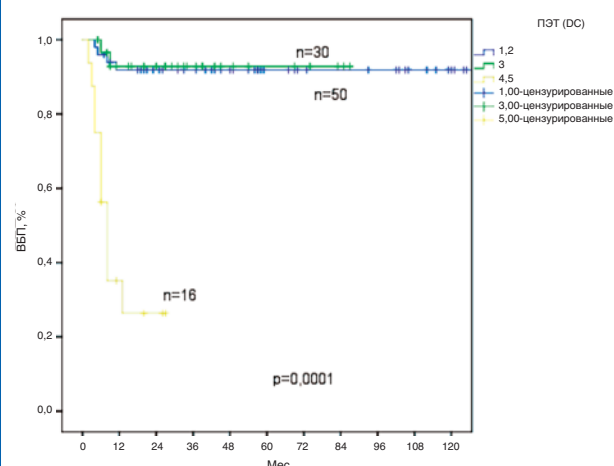


Рис. 17. ВБП в зависимости от наличия экстрадодального поражения за пределами средостения.

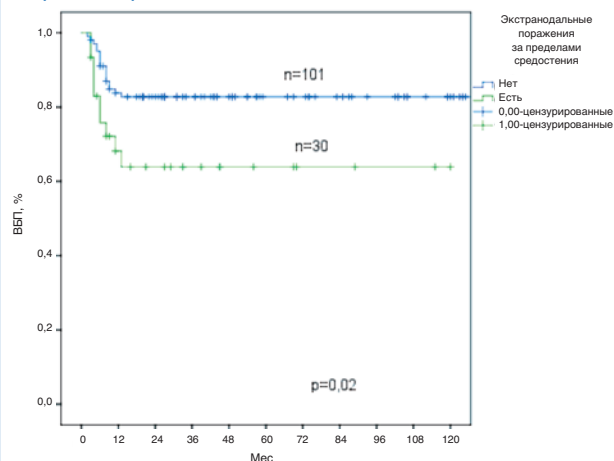
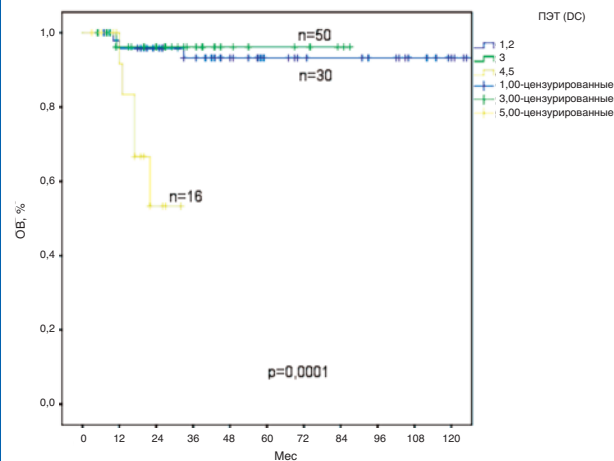


Рис. 20. ОВ в зависимости от результатов ПЭТ.

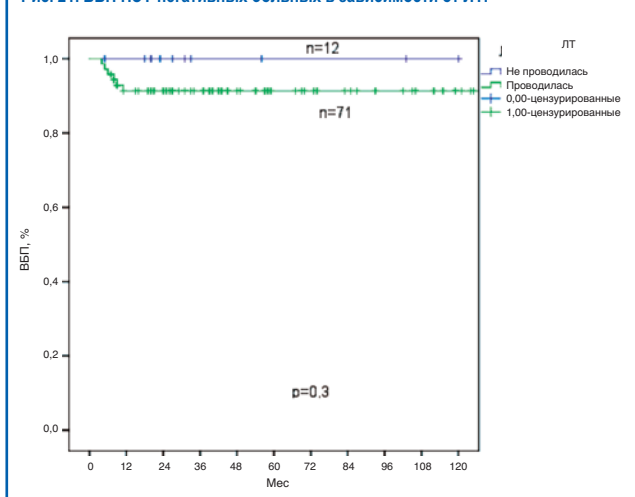


ли их в одну группу и в дальнейшем анализировали вместе. В таком случае негативными (DC1–3) после иммунохимиотерапии были 83 (84%), а позитивными – 16 (16%) больных. Оказалось, что 3-летняя ВБП статистически значимо зависела от данных ПЭТ – 93 и 26% (медиана – 8 мес). Достоверные различия получены также в сроках жизни больных: 3-летняя ОВ 93 и 53% соответственно.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом

при лечении больных ПМВКЛ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиотерапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (DC4, 5), является мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Именно эта группа больных, по-видимому, считается кандидатом для эскалации лечения, в частности, применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичских гемопоэтических стволовых клеток.

Рис. 21. ВБП ПЭТ-негативных больных в зависимости от ЛТ.



Безусловно, важной и интересной остается возможность отказа от ЛТ у ПЭТ-негативных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 человек после лекарственного лечения результаты ПЭТ были негативными. ЛТ проведена у 71 (85%) из 83 ПЭТ-негативных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 пациентов, которые не получили облучение, рецидивов не было. ВБП не различалась у ПЭТ-негативных больных в зависимости от того, была или нет ЛТ: 3-летняя ВБП 100 и 91% соответственно (рис. 21). Не получены также статистически значимые различия и в сроках ОВ в двух указанных группах.

Однако следует отметить, что решение отказаться от ЛТ принималось не только на основании ПЭТ-данных, но и в зависимости от режима химиотерапии и при отсутствии остаточной опухоли (более 2,5 см) в средостении. Именно у

этой подгруппы больных ПМВКЛ можно без потери эффективности отказаться от облучения.

Необходимо обратить внимание на существование ложно негативных результатов: у 6 из 83 ПЭТ-негативных больных в ранние сроки до 13 мес были диагностированы рецидивы заболевания. Возможно, это связано с некорректной трактовкой специалистами результатов ПЭТ или нарушением методики его выполнения. Этот факт требует дальнейшего накопления материала и делает сомнительным возможность отмены ЛТ у всех ПЭТ-негативных больных.

Заключение

Проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной 3D-конформной ЛТ позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ, при этом отмечаются меньшая частота локальных рецидивов и небольшой процент повреждения нормальных тканей. Основную проблему при ПМВКЛ составляют больные с рефрактерным течением опухоли – у 17 из 131 пациента прогрессирование заболевания наблюдалось в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не отмечалось. Лечение этой группы больных оказалось малоэффективным – 12-месячная ОВ не превышала 37% (медиана – 17 мес). Предложенный выше алгоритм лечения больных ПМВКЛ позволяет, с одной стороны, отказаться от ЛТ, снизив частоту лучевых осложнений у больных с низким риском рецидива заболевания («деэскалация» лечения), с другой – выделяет группу больных, которым показана ранняя «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Данный дифференцированный подход может послужить базой для «персонализации» лечения больных ПМВКЛ. Дальнейшее накопление клинического материала и анализ полученных результатов позволят при сохранении высокой эффективности минимизировать раннюю и позднюю токсичность, связанную с применением ЛТ, у молодого контингента больных ПМВКЛ.

Литература/References

1. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. / *Sotnikov V.M. Luchevaya terapiia v sovremennykh programmakh lecheniia nekhodzjinskih limfom. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1996. [in Russian]*
2. Виноградова Ю.Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. / *Vinogradova Ju.N. Znachenie luchevoi terapii pri khimioluchevom lechenii bol'nykh nekhodzjinskimi limfomami. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]*
3. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клин. онкогематология*. 2013; 6 (4): 355–64. / *Trofimova O.P., Tkachev S.I., Iur'eva T.V. Proshloe i nastoiashchee luchevoi terapii v onkologii. Klin. onkogematologii. 2013; 6 (4): 355–64. [in Russian]*
4. Moller P, Lammler B, Herrmann B et al. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology* 1986; 59 (3): 411–7. DOI: 10.1007/bf00705408
5. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D et al. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2479–85.
6. Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 1982; 50 (11): 2486–92. DOI: 10.1002/1097-0142 (19821201)50: 11<2486: AID-CNCR2820501138>3.0.CO; 2-G
7. Поддубная И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко 2016; с. 155–61. / *Poddubnaia I.V. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniu. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko 2016; s. 155–61. [in Russian]*
8. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005; 130 (5): 691–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x
9. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198 (6): 851–62. DOI: 10.1084/jem.20031074
10. Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L et al. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* 1988; 62 (9): 1893–8. DOI: 10.1002/1097-0142 (19881101)62: 9<1893: AID-CNCR2820620904>3.0.CO; 2-X
11. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999; 94 (10): 3289–93.
12. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990; 8 (5): 804–8.
13. Bertini M, Orsucci L, Vitolo U et al. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. *Ann Oncol* 1991; 2 (10): 733–7.
14. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (11): 1896–903. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5942
15. Savage KJ, Al-radjbi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 123–30.
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2013; 368 (15): 1408–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
17. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Haematologica* 2002; 87 (12): 1258–64.

18. Todeschini G, Secchi S, Morra E et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multi-centre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004; 90: 372–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601460
19. Wang J, Liu X, Ma F et al. Role of radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncol Letters* 2015; 10 (5): 2925–30. DOI: 10.3892/ol.2015.3700
20. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V et al. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC Cancer* 2017; 1 (17): 1–8. DOI: 10.1186/s12885-017-3269-6
21. Smith D. *Oncology* 1998; 55: 284–8.
22. Martelli M, Ceriani L, Zucca E et al. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769–75. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
23. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MA. Single-Institution Experience in the Treatment of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy in the Setting of Response Assessment by 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Int J Radiation Oncol Biol Phys. Series: Radiation and the Modern Management of Lymphoma* 2015; 92 (1): 113–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006
24. Асланиди ИП, Мухоморова ОВ, Катунина ТА и др. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах. *Клин. онкогематология*. 2015; 8 (1): 13–25. / Aslanidi IP, Mukhometova OV, Katunina TA i dr. *Sovremennye aspekty primeneniia pozitronno-emissionnoi tomografii pri limfomakh*. *Klin. onkogematologiya*. 2015; 8 (1): 13–25. [in Russian]
25. Kuruwilla J, Pintilie M, Tsang R et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 2008; 49 (7): 1329–36. DOI: 10.1080/10428190802108870
26. The international non-hodgkin lymphoma prognostic factors project. *NEJM* 1993; 329: 987–94.
27. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990; 17: 43–50.
28. Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute, 2005.
29. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1341–6.
30. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements – 1999.
31. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Series: Three-Dimensional Photon Treatment Planning Report of the Collaborative Working Group on the Evaluation of Treatment Planning for External Photon Beam Radiotherapy* 1991; 21 (1): 109–22. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y
32. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Series: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* 2010; 76 (3). Suppl: S10–S19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754

Сведения об авторах

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.Trofimova@mail.ru

Заводнова Инга Зурабовна – врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: inga.ilyasova@gmail.com

Тумян Гаяне Сепуговна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gaytun@mail.ru

Прямякова Юлия Ивановна – врач-радиотерапевт отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: pryamikovajulia@rambler.ru

Волкова Надежда Владимировна – врач-радиотерапевт отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: drvekova@mail.ru

Зайченко Оксана Станиславовна – медицинский физик отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологическим ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: llexoff@mail.ru

Эффективность таргетной терапии при лечении распространенных форм рака яичников

В.В.Саевец^{✉1}, А.В.Важенин^{1,2}, Л.Ф.Чернова¹, И.Г.Шимоткина¹, О.В.Курченкова¹, А.А.Мухин¹, А.В.Таратонов¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

[✉]lalili2013@mail.ru

Цель исследования. Оценить эффективность таргетного препарата бевацизумаб (Авегра®) в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после субоптимальных циторедуктивных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. За период с января 2017 по ноябрь 2018 г. в клиническое исследование включены и пролечены пациентки (n=71) с диагнозом «рак яичников IIIC–IV стадии заболевания». Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю включена 31 пациентка, лечение проводилось по схеме – паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 6, бевацизумаб 15 мг/кг с интервалом 21 день; во 2-ю (группу контроля) включены 40 пациенток, которым проводилась стандартная лекарственная терапия. Всем больным выполнена интервальная субоптимальная циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, резекция сальника, перитонэктомия. Оценка эффективности непосредственных и отдаленных результатов осуществлялась методом статистической обработки при помощи программы Statistic 6.0.

Результаты. Согласно критериям RESIST 1.1 в 1-й группе зарегистрирован полный ответ в 25,8%, частичный – 51,6%, стабилизация заболевания – 12,9%, прогрессирование – 9,6% случаев. Во 2-й группе полный ответ составил 20% случаев, частичный – 45%, стабилизация – 22,5%, прогрессирование – 12,5%. Медиана общей выживаемости в 1-й группе – 16,5 мес против 10,1 мес во 2-й группе.

Ключевые слова: рак яичников, бевацизумаб, комплексное лечение.

Для цитирования: Саевец В.В., Важенин А.В., Чернова Л.Ф. и др. Эффективность таргетной терапии при лечении распространенных форм рака яичников. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 16–19. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180176

Journal Article

The effectiveness of targeted therapy in the treatment of common forms of ovarian cancer

V.V.Saevets^{✉1}, A.V.Vazhenin^{1,2}, L.F.Chernova¹, I.G.Shimotkina¹, O.V.Kurchenkova¹, A.A.Mukhin¹, A.V.Taratonov¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. 454087, Russian Federation, Cheliabinsk, ul. Bliukhera, d. 42;

²Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

[✉]lalili2013@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of the targeted drug bevacizumab (Avegra®) in the complex treatment of patients with common forms of ovarian cancer after suboptimal cytoreductive surgical interventions.

Materials and methods. For the period from January 2017 to November 2018. A clinical study included and treated 71 patients with a diagnosis of ovarian cancer, stage IIIC–IV disease. The prevalence of the tumor process was estimated according to the classification of FIGO and TNM (2009). Patients were randomized into two groups. The first group included 31 patients, the treatment was carried out according to the scheme: paclitaxel 175 mg/m², carboplatin AUC 6, bevacizumab 15 mg/kg with an interval of 21 days. The second group (control group) included 40 patients who received standard drug therapy. Interval suboptimal cytoreductive surgery was performed in all patients – hysterectomy with appendages, epiploic resection, peritonectomy. Evaluation of the effectiveness of immediate and remote The results were carried out by the method of statistical processing using the program Statistic 6.0.

Results. According to the criteria of RESIST 1.1 in the first group, a complete response was registered in 25.8%, a partial response in 51.6%, stabilization of the disease in 12.9%, progression of 9.6% of cases. In the second group, the complete response was in 20% of cases, a partial response was 45%, stabilization was 22.5%, progression was 12.5%. The median overall survival in the first group was 16.5 months against 10.1 months in the second group.

Key words: ovarian cancer, bevacizumab, complex treatment.

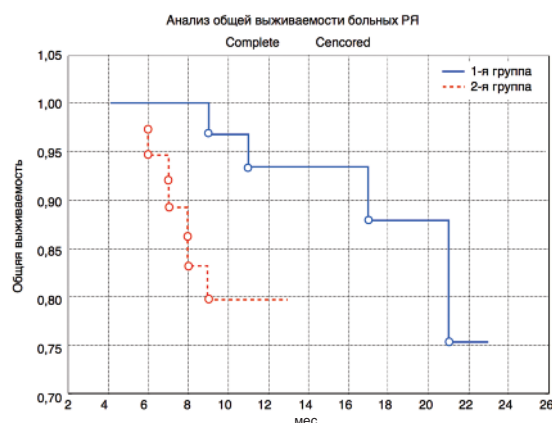
For citation: Saevets V.V., Vazhenin A.V., Chernova L.F. et al. The effectiveness of targeted therapy in the treatment of common forms of ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 16–19. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180176

Введение

Злокачественные опухоли яичников занимают 8-е место в структуре заболеваемости и 6-е место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 220 тыс. новых случаев и около 150 тыс. летальных исходов среди опухолей репродуктивной системы у женщин [1]. Одногодичная летальность остается стабильно высокой и составляет 22%. Таким образом, практически 1/4 пациенток с момента выявления злокачественного новообразования яичников погибают на 1-м году жизни после гистологического подтверждения заболевания. По данным ста-

тистики в Российской Федерации в 2016 г. показатель запущенности составил 58,9%, что связано с отсутствием скрининга и поздней диагностикой [2]. Распространение опухоли яичников происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни [3]. В связи с этим стандартным методом лечения является выполнение максимально возможного удаления опухоли – циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника, перитонэктомии и

Медиана продолжительности жизни у пациенток с распространенным РЯ с применением бевацизумаба (Авегра®) и без таргетной терапии.



резекции вовлеченных в опухолевый процесс органов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины [4]. Успех операции зависит от объема остаточной опухоли. Данный факт подтвержден большим числом исследований. Полная циторедукция значимо увеличивает продолжительность жизни [5]. Так, в исследовании, представленном A.Du Bois и соавт., медиана продолжительности жизни составила 99,1 мес в группе с полной циторедукцией против 29,6 мес в группе с остаточной опухолью, что диктует необходимость выполнять обширные операции без остаточной опухоли [6–8].

Однако не всегда возможно выполнить оптимальную циторедукцию, в связи с чем происходит поиск новых лекарственных агентов, увеличивающих продолжительность жизни больных [9]. В настоящее время разработан персонализированный подход к лечению больных раком яичников (РЯ) на основании молекулярно-генетических и биологических свойств опухоли. Основными биологическими мишенями являются факторы ангиогенеза, нарушения в системе репарации ДНК. Внедрение биотерапевтических препаратов избирательного воздействия позволяет действовать на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к метастазированию [10]. Ангиогенез является основным из ключевых звеньев в процессе метастазирования РЯ. Известно, что клетки РЯ продуцируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который выполняет основную роль в ангиогенезе и опухоль-ассоциированной иммуносупрессии у больных РЯ и относится к независимым прогностическим факторам выживаемости этой группы пациенток [11]. Таким образом, в настоящее время дополнительной опцией лечения РЯ являются ингибиторы сосудистого фактора роста – препарат бевацизумаб. Данный лекарственный препарат – единственный антиангиогенный препарат в лечении РЯ, эффективность которого подтверждена результатами 2 рандомизированных исследований. В исследование ICON7 включались все больные с I–IV стадиями независимо от оптимальности выполненной циторедукции. Разовая доза бевацизумаба составляла 7,5 мг/кг каждые 3 нед. Больные были разделены на 2 группы: 1-я получила стандартную химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин, 2-я – химиотерапию в комбинации с бевацизумабом, введение которого продолжали в течение 1 года после окончания химиотерапии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования [12]. В исследование GOG 0218 включались пациентки с РЯ III–IV стадии, которые на I этапе лечения были прооперированы, на II этапе рандомизированы в 3 группы: 1-я группа пациенток получала стандартную химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин (1–6 циклов), 2-я группа – стандартную химиотерапию + бевацизумаб в течение 2–6 циклов, далее плацебо, 3-я группа – та же схема химиотерапии с бевацизумабом + поддерживающая химиотерапия бевацизумабом до 22 циклов. Бевацизумаб вводился в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что комбинация карбоплатина с пак-

литакселем и бевацизумабом и дальнейшим поддерживающим введением бевацизумаба до 22 циклов достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования [13, 14].

Преимущество выживаемости при применении бевацизумаба наблюдалось в группе высокого риска (III–IV стадия заболевания, субоптимальная циторедукция при III стадии – пациенты, признанные неоперабельными). При этом бевацизумаб имеет приемлемый профиль токсичности и хорошую переносимость. Таким образом, он является эффективным лекарственным препаратом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость в группе пациенток высокого риска. FDA (Food and Drug Administration) одобрила бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с последующим поддерживающим режимом у женщин с распространенным РЯ, что позволило снизить риск прогрессирования на 38%.

Российской биофармацевтической компанией BIOCAD был разработан отечественный биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра®. С целью изучения эффективности и безопасности препарата Авегра® по сравнению с препаратом Авастин было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого препараты бевацизумаба применялись в сочетании с паклитакселем и карбоплатином в качестве терапии 1-й линии у пациенток с распространенным неоперабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Лечение проводилось по следующей схеме: Авегра® или Авастин, 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 мин. Препараты Авегра® в прямом сравнении с препаратом Авастин продемонстрировали не меньшую эффективность, аналогичный профиль безопасности и иммуногенности, эквивалентность фармакокинетических свойств. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра® – был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 г. и может быть рекомендован для применения в клинической практике. Доступная цена препарата и адекватный коэффициент затратоемкости позволяют в настоящее время назначать препарат без ограничений.

Цель исследования – поиск путей улучшения результатов лечения распространенного РЯ в комбинации со стандартной химиотерапией на основе препаратов платины и таргетной терапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. За период с января 2017 по ноябрь 2018 г. в исследование включена и пролечена 71 пациентка с диагнозом РЯ III–IV стадии заболевания. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификациям FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) и TNM (2009 г.). Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме субоптимальных циторедуктивных вмешательств с остаточной опухолью от 1,0 до 2,0 см. Больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу включена 31 пациентка, лечение проводилось по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 6, бевацизумаб 15 мг/кг (Авегра®) с интервалом 21 день. Во 2-ю группу (группа контроля) включены 40 пациенток, которым лечение проводилось по стандартной схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 6 без введения бевацизумаба. Возраст пациенток варьировал от 30 до 65 лет, средний возраст составил 51,1 года. Соматический статус на момент лечения ECOG 0–1. По степени дифференцировки опухоли в 1-й группе превалировала аденокарцинома высокой степени злокачественности – 21 (67,7%) пациентка; низкой степени злокачественности – 10 (32,2%) пациенток. Во 2-й группе 25 (62,5%) пациенток имели низкую степень дифференцировки опухоли и 15 (37,5%) – высокую, соответственно. Всем пациенткам в 1 и 2-й группах на I этапе проведено 3 цикла химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 6. На II этапе проведена субоптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпации большого сальника на уровне большой кривизмы желудка, перитонеэктомии. Протокол операции включал в себя информацию о ве-

личине остаточной опухоли, ее расположении, количестве очагов. Размер остаточной опухоли варьировал от 1,0 до 2,0 см, по объему остаточной опухоли группы были сопоставимы. На III этапе проведено 3 цикла стандартной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС 6. Всем пациенткам проведено 6 циклов лечения с интервалом 21 день.

Перед началом лечения, после 3 и 6-го цикла противоопухолевой лекарственной терапии пациенткам проводилось обследование, включавшее: компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ)/КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль маркера СА-125. После окончания специального лечения наблюдение проводилось с интервалом 3 мес в течение 2 лет (ультразвуковое исследование малого таза, брюшной полости, осмотр гинеколога, СА-125). При росте СА-125 выполнялось углубленное обследование, включающее КТ или ПЭТ/КТ.

В 1-й группе в послеоперационном периоде к химиотерапии добавлен бевацизумаб (Авегра®) с последующим поддерживающим введением в течение 22 циклов. Согласно литературным данным в послеоперационном периоде терапия бевацизумабом может быть начата не ранее 28 дней со дня хирургического лечения, в связи с чем проведение адъювантной терапии было начато через 28 дней после операции.

Нежелательные явления 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени в 1-й группе наблюдались в 35% случаев и проявлялись в виде утомляемости, слабости, носовых кровотечений, артериальной гипертензии, протеинурии 1-й степени, алопеции в 100% случаев, нейтропении 1–2-й степени. Во 2-й группе нежелательные явления встречались в 21% случаев, связаны с токсичностью химиопрепаратов (изменения функциональных проб печени, развитие костно-мышечной боли, гематологическая токсичность, алопеция). При проведении монотерапии бевацизумабом (Авегра®) в поддерживающем режиме токсичность 3–4-й степени отсутствовала, нежелательные явления были в виде носовых кровотечений, тромбоцитопении, протеинурии, артериальной гипертензии в 18% случаев. Идентичные данные зарегистрированы в исследованиях GOG 0218 и ICON7, нежелательные явления были в виде носовых кро-

вотечений, тромбоцитопении, протеинурии, артериальной гипертензии в 23 и 18% соответственно.

Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании КТ и маркера СА-125 согласно критерию Rustin.

Критерии оценки:

- Частичный ответ (Partial Response – PR). Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%.
- Полный ответ (Complete Response – CR). Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось – менее 10 мм.
- Прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD). Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (>5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов.
- Стабилизация заболевания (Stable Disease – SD). Все остальное.

Объективный ответ на основании клинических данных составил в 1-й группе (с бевацизумабом) 81,3%, во 2-й – 74,8%.

Результаты

Согласно критериям RESIST 1.1 в 1-й группе зарегистрирован полный ответ в 25,8%, частичный ответ – 51,6%, стабилизация заболевания – 12,9%, прогрессирование – 9,6% случаев.

Во 2-й группе полный ответ составил 20% случаев, частичный – 45%, стабилизация – 22,5%, прогрессирование – 12,5%. Медиана общей выживаемости составила в 1-й группе 16,5 мес против 10,1 мес во 2-й (см. рисунок).

Заключение

Бевацизумаб является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным в РФ для лечения РЯ в 1-й линии терапии. Сочетание хирургического, противоопухолевого лекарственного лечения, а также таргетной терапии (ингибиторы ангиогенеза) позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость при приемлемом уровне токсичности, а регистрация российского биоаналога Авегра® обеспечивает эффективную терапию всем нуждающимся.

Литература/References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novooobrazovaniia v Rossii v 2015. M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena, 2017. [in Russian]
2. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.А. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. / Davydov MI. Zlokachestvennye novooobrazovaniia v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. Pod red. M.I. Davydova, E.A. Aksel. M.: Izdatel'skaya gruppya RONTs, 2014. [in Russian]
3. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43–66.
4. Тюляндин СА, Денкина НВ, Коломиец ЛА и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (2): 135–45. / Tyulandin SA, Denkina NV, Kolomiets LA i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka iachnikov/pervichnogo raka briushiny/raka matочnykh trub. Zlokachestvennye opukholy. 2017; 7 (2): 135–45. [in Russian]
5. Румянцев АА, Тюляндина АС, Покатаев ИА и др. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3): 13–22. / Rumiantsev AA, Tyulandina AS, Pokataev IA i dr. Spornye voprosy optimal'noi takтики khirurgicheskogo lecheniya bo'lynykh rasprostranennym rakom iachnikov. Zlokachestvennye opukholy. 2017; 7 (3): 13–22. [in Russian]
6. Du Bois A et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo-controlled gcig/engot-intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy ± nintedanib for advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2013; 23 (Suppl. 8).
7. Du Bois A, Kristensen G, Roy-Coquard I et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 78–89.
8. Du Bois A, Floquet A, Kim J et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 3374–82.
9. Mazzeletti M, Brogini M. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer. Curr Med Chem 2010; 17 (36): 4433–47.
10. Tan DS, Irvani M, McCluggage WG et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas. Clin Cancer Res 2011; 17 (6): 1521–34.
11. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015; 139 (1): 10–6.
12. Burger RA et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl. 18). Abstr. LBA1
13. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011; 121 (1): 230–8.
14. Chan J, Brady JM, Penson R et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose dense weekly paclitaxel with carboplatin ± bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712). Int J Gynecol Cancer 2013; 23 (Suppl. 8).
15. Crim A, Rowland M, Ruskin M et al. Evaluation of efficacy and toxicity profile associated with intraperitoneal chemotherapy use in older women. Gynecol Oncol 2017; 146 (2): 268–72.
16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer 2013 (Suppl. 18).
17. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutberford T et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl. 18). Abstr. LBA5007.
18. Prujade-Lauraine E, Mabner S, Kaern J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GIG). J Clin Oncol 2009; 27 (18). Abstr. LBA5509.
19. Moroni M. Predictive value of loci in VEGF pathway genes in bevacizumab treatment. Lancet Oncol 2012; 13: 659–60.

Сведения об авторах

Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, ассистент каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: lalil2013@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, зав. каф. онкологии и радиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, засл. врач РФ

Чернова Людмила Федоровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Шимоткина Ирина Григорьевна – канд. мед. наук, нач. мед. ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Курченкова Ольга Валерьевна – зав. отд-нием паллиативной медицинской помощи, онколог ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Мухин Арсентий Андреевич – врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Таратонов Алексей Владимирович – врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Методика лапароскопической установки порт-систем для проведения внутрибрюшной химиотерапии у пациенток с прогрессирующим раком яичников

В.В.Лозовая[✉], Л.В.Черкес, О.А.Малихова, Б.К.Поддубный

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

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

[✉]lera.lozovaya@bk.ru

Актуальность. Рак яичников (РЯ) является одной из ведущих причин смертности в мире, в 80% случаев диагноз устанавливается на поздней стадии, в 50% возникает рецидив даже после проведенного оптимального лечения. Первоначальное лечение РЯ вне зависимости от стадии опухолевого процесса начинают с хирургического лечения, на II этапе проводится комбинированная химиотерапия. Поскольку опухолевый процесс при РЯ, как правило, локальный, ограниченный в брюшной полости, с целью снижения токсичности химиопрепаратов на организм в целом одним из вариантов введения химиопрепаратов является внутрибрюшной, что позволяет увеличить концентрацию лекарственного средства непосредственно в локусе опухоли.

Цели. В нашем исследовании мы хотим описать лапароскопическую методику размещения внутрибрюшных порт-систем, оценить недостатки и преимущества, а также риски развития осложнений в случае установки портов на I (интраоперационная установка портов при лапаротомии) и II этапе лечения (лапароскопический метод).

Материалы и методы. Технически имплантация внутрибрюшинной порт-системы с целью проведения последующих курсов химиотерапии осуществлялась двумя способами: 1) интраоперационным; 2) лапароскопическим доступами. В первом случае установка осуществляется непосредственно после выполнения и оценки хирургического вмешательства. Во втором – внутрибрюшинный катетер имплантируется лапароскопическим доступом после ревизии и оценки качества циторедуктивной операции. В исследование были включены 77 пациенток с РЯ Ic–IV стадии, которым на I этапе лечения была проведена оптимальная циторедукция (остаточная опухоль до 1 см в диаметре). На II этапе терапии больным планировалось проведение внутрибрюшной химиотерапии препаратами паклитаксела в комбинации с внутривенным введением цисплатина. Порт-системы в 56 (72,7%) случаях были установлены интраоперационно и в 21 (27,3%) – лапароскопически.

Результаты. Всего порт-системы были установлены 77 пациенткам, из них – в 56 случаях интраоперационно и в 21 – лапароскопически. Однако всего было проведено 30 (38,9%) лапароскопических вмешательств: в 21 (27,2%) случае установлена порт-система, в 6 (7,8%) случаях во время лапароскопии выявлены противопоказания к имплантации порта, в 3 (3,9%) потребовалась переустановка порт-системы в связи с осложнениями, возникшими после интраоперационной имплантации. Как было описано, у 6 пациенток были отмечены противопоказания к установке порт-систем, из них в 4 (5,2%) случаях это оказалась выраженная спаечная болезнь после первичной операции циторедукции, у 2 (2,6%) больных выявлен неоптимальный объем циторедуктивных вмешательств на I этапе. У 1 пациентки визуализировались множественные метастазы по брюшине до 3 см в диаметре, что не соответствовало данным протокола операции, пациентка в последующем получила стандартное лечение; во втором случае сохранялся большой сальник с метастатическими поражениями. Больная была прооперирована повторно в оптимальном объеме, и интраоперационно установлена внутрибрюшинная порт-система. Таким образом, в 7,8% случаев данные протокола операции не соответствовали результатам лапароскопического исследования.

Заключение. Методика лапароскопической имплантации внутрибрюшных порт-систем безопасна и эффективна, что в сравнении с интраоперационным методом установки дает ряд преимуществ: дополнительную ревизию брюшной полости с целью оценки оптимальности циторедуктивной операции, проведенной на I этапе, оценки степени спаечного процесса в брюшной полости, что, в свою очередь, влияет на равномерное распределение лекарственного препарата.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшная химиотерапия, порт-системы.

Для цитирования: Лозовая В.В., Черкес Л.В., Малихова О.А., Поддубный Б.К. Методика лапароскопической установки порт-систем для проведения внутрибрюшной химиотерапии у пациенток с прогрессирующим раком яичников. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 20–22. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180144

Journal Article

A method of laparoscopic installation of port systems for intra-abdominal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer

V.V.Lofovaya[✉], L.V.Cherkas, O.A.Malikhova, B.K.Poddubny

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

[✉]lera.lozovaya@bk.ru

Abstract

Ovarian cancer is one of the leading causes of death in the world, in 80% of cases the diagnosis is made at a late stage. In 50% of cases, a relapse occurs even after the optimal treatment has been performed. The initial treatment of ovarian cancer, regardless of the stage of the tumor process, begins with surgical treatment, and at the second stage, combined chemotherapy is performed. Since the tumor process in ovarian cancer, as a rule, local, limited in the abdominal cavity, in order to reduce the toxicity of chemotherapy drugs on the body as a whole, the alternative options for the administration of chemotherapy drugs is intra-abdominal, which allows increasing the concentration of the drug directly in the tumor locus.

Purpose of research. In our study, we want to describe the laparoscopic method of placement of intra-abdominal port systems, assess the disadvantages and advantages, as well as the risks of complications in the case of port installation at the first stage of treatment (intraoperative port installation during laparotomy) and at stage 2 (laparoscopic).

Materials and methods. Technically, the implantation of the intraperitoneal port system in order to carry out subsequent chemotherapy courses was carried out in two ways: 1) intraoperative; 2) laparoscopic approaches. In the first case, the installation is carried out directly after the implementation and evaluation of the surgical intervention. In the second, the intraperitoneal catheter is implanted with laparoscopic access after revision and assessment of the quality of cytoreductive surgery. The study included 77 patients with ovarian cancer stage Ic–IV, who underwent optimal cytoreduction at the first stage of treatment (residual tumor up to 1 cm in diameter). At the second stage of treatment, patients were planned to undergo intra-abdominal chemotherapy with paclitaxel drugs in combination with intravenous cisplatin. Port systems in 56 cases (72.7%) were installed intraoperatively and in 21 cases (27.3%) laparoscopically.

Results. In total, port systems were installed in 77 patients, of which – in 56 cases intraoperatively and in 21 cases laparoscopically. However, a total of 30 (38.9%) laparoscopic interventions were performed: in 21 (27.2%) cases a port system was installed, in 6 (7.8%) cases during laparoscopy contraindications were detected for port implantation, in 3 (3.9%) cases required a reinstallation of the port system due to complications arising after intraoperative implantation. As described above, 6 patients had contraindications for installing port systems, of which in 4 (5.2%) cases, it turned out to be a marked adhesive disease after primary cytoreduction, in two patients (2.6%) non-optimal amount of cytoreductive interventions in the first stage. Multiple metastases in the peritoneum of up to 3 cm in diameter were visualized in one patient, which did not correspond to the protocol of the operation, the patient subsequently received standard treatment; in the second case, there was a large omentum with metastatic lesions. The patient was re-operated in the optimal volume and intraperitoneal intraperitoneal port system was installed intraoperatively. Thus, in 7.8% of cases, the protocol data of the operation did not match the laparoscopic data.

Conclusion. The method of laparoscopic implantation of intra-abdominal port systems is safe and effective, which in comparison with the intraoperative installation method provides several advantages: additional revision of the abdominal cavity to assess the optimality of cytoreductive surgery performed at the first stage, assessment of the degree of adhesions in the abdominal cavity, which in turn affects the uniform distribution of the drug.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, port systems.

For citation: Lozovaya V.V., Cherkes L.V., Malikhova O.A., Poddubny B.K. A method of laparoscopic installation of port systems for intra-abdominal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 20–22. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180144

Введение

Как яичников (РЯ) занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин и является 5-й по распространенности причиной смерти. В России к 2015 г. заболеваемость составила 17,88 случая на 100 тыс. женщин в год, что указывает на то, что РЯ находится на 3-м месте по числу заболевших и на 1-м по числу умерших.

Лечение всех стадий РЯ [1] целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции на I этапе. Оптимальной считается циторедукция с максимальным диаметром остаточных опухолевых образований не более 1 см. В случае если на I этапе выполнение оптимальной циторедуктивной операции (с максимальным размером остаточных опухолевых узлов менее 1 см) маловероятно, следует начинать лечение с химиотерапии. В послеоперационном периоде в зависимости от стадии процесса и морфологического строения опухоли определяется необходимость проведения химиотерапии.

Несмотря на то что существующие методы лечения пациентов с первичным РЯ показали свою эффективность, в большинстве наблюдений возникает рецидив заболевания. Безрецидивный период обычно колеблется от 6 до 18 мес, в связи с чем активно обсуждается возможность внутрибрюшного введения препаратов [2].

Материалы и методы

Методика лапароскопической установки порт-систем была изначально разработана для диализных катетеров в конце 1990-х годов [3].

В международной литературе встречается 3 статьи, посвященных лапароскопической постановке внутрибрюшных катетеров [4–6], 2 из которых демонстрируют небольшой собственный опыт.

В работе H.Arts и соавт. [7] проанализирована имплантация интраперитонеальных катетеров 26 пациентам с кар-

циномой яичников, 13 из которых были установлены. Все больные получали 6 курсов химиотерапии.

У 13 больных, которым интраперитонеальные катетеры были установлены через лапаротомный доступ, неравномерное распределение лекарственного препарата зарегистрировано лишь в 1 случае. При лапароскопической имплантации внутрибрюшных катетеров, у 1 из 13 пациентов развилось осложнение в виде перфорации кишечника.

В работе V.Anaf и соавт. [4] проанализирована лапароскопическая методика имплантации внутрибрюшных порт-систем на II этапе лечения 8 пациенткам с диагнозом «цистаденокарцинома» (у 7 женщин) и «перитонеальная мезотелиома» (у 1 пациентки). На основании клинических данных у 6 из 7 больных отмечалась полная ремиссия, у 1 – остаточная опухоль размером до 2 см. У пациентки с перитонеальной мезотелиомой сохранялись асцит, повышение концентрации маркера СА-125. Все пациентки получили 2 курса внутрибрюшной химиотерапии, наблюдение за ними осуществлялось в течение 12 мес без развития каких-либо осложнений.

В работе J.Janco и соавт. [5] проанализирована лапароскопическая методика имплантации внутрибрюшных порт-систем 35 пациенткам после проведенной на I этапе оптимальной циторедуктивной операции по удалению опухоли яичников, фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака. Из 35 женщин, участвовавших в исследовании, 2 пациенткам порт-системы не были установлены вследствие развившейся энтеротомии (2,9%) и выраженного спаечного процесса (2,9%). Из 33 пациенток, перенесших лапароскопическую установку порт-систем, в 12 (34,3) случаях были выявлены осложнения.

Таким образом, данные исследования показали, что лапароскопическая установка порт-систем после ранее проведенной оптимальной циторедуктивной операции безопасна и дает ряд преимуществ по сравнению с интраоперационной установкой портов.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н.Блохина» данное исследование планировалось как исследование II фазы. В него были включены 77 пациенток.

Критериями включения в анализ данной работы стали:

- 1) возраст 18 лет и старше;
- 2) гистологически/цитологически доказанный РЯ Ic–IV стадии;
- 3) письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- 4) общее удовлетворительное состояние (по шкале ECOG 0–2);
- 5) отсутствие серьезной сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
- 6) первичная циторедукция в оптимальном объеме на I этапе (остаточная опухоль до 1 см в диаметре);
- 7) нормальная функция печени (2,5 и менее значений верхней границы нормы при отсутствии метастазов в печени, 5 и менее значений верхней границы нормы при метастазах в печени), почек (креатинин – 60–115 мкмоль/л), костного мозга (нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л);
- 8) отсутствие в анамнезе других злокачественных опухолей, кроме тех, срок ремиссии которых составляет 5 лет и более после радикального лечения;
- 9) отсутствие клинических симптомов метастатического поражения головного мозга.

Всем пациенткам на I этапе лечения, как это было описано, проведена оптимальная циторедуктивная операция (максимальный диаметр остаточных опухолевых образований не более 1 см). Затем в послеоперационном периоде в зависимости от стадии процесса и морфологического строения опухоли определялась необходимость установки интраперитонеальных порт-систем для проведения внутрибрюшной химиотерапии.

Методика лапароскопической имплантации внутрибрюшной порт-системы занимает 30–40 мин. Операционное поле двукратно обрабатывают раствором Йодопиона. Затем по левой срединной линии на уровне пупка, в точке Калька производят горизонтальный кожный разрез длиной 3 см, рассекают подкожную жировую клетчатку до апоневроза и с помощью электрокоагуляции отсепаровывают вниз на 1,5–2 см и вверх на 4–5 см с целью формирования подкожного «кармана» для камеры порта. Далее через кожный разрез в дистальном направлении по срединной линии в подкожно-жировой клетчатке тупым путем формируется раневой канал, через который устанавливается дистальная часть порт-системы. Затем в ране сформированный в подкожной жировой клетчатке «карман» устанавливают камеру порт-системы и фиксируют катетер к порту с помощью металлической манжеты. Камеру порта подшивают к апоневрозу прямой мышцы с помощью нерассасывающегося шовного материала и производят послойное ушивание раны.

Преимуществами лапароскопического метода имплантации порт-систем являются повторная ревизия брюшной полости и оценка выраженности спаечного процесса, что считается противопоказанием к такому виду лечения. К негативной стороне данной процедуры относится дополнительный общий наркоз для пациентки.

Всего в ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н.Блохина» было проведено 30 лапароскопических вмешательств. Из них в 27 (90,0%) случаях выполнена лапароскопическая операция для попытки имплантации порт-системы перед химиотерапией 1-й линии. В 21 (77,0%) случае из 27 была установлена порт-система, в 6 (20,0%) – во время лапароскопии выявлены противопоказания к имплантации порта. В 4 случаях это оказалась выраженная спаечная болезнь после первичной циторедукции. У 2 больных выявлен неоптимальный объем циторедуктивных вмешательств на I этапе. У 1 пациентки визуализировались множественные метастазы по брюшине до 3 см в диаметре, что не соответствовало данным протокола операции, женщина в последующем получила стандартное лечение. Во втором случае сохранился большой сальник с метастатическими поражениями. Больная прооперирована повторно в оптимальном объеме, и интраоперационно была установлена внутрибрюшинная порт-система. Таким образом, в 6,7% случаев данные протокола операции не соответствовали результатам лапароскопического исследования. В 3 (10,0%) случаях из 30 потребовалась перестановка порт-системы в связи с осложнениями после интраоперационной имплантации. Осложнений, непосредственно связанных с техникой лапароскопической имплантации подкожных порт-систем, отмечено не было.

Результаты

Исследование показало, что имплантация подкожных порт-систем с целью проведения дальнейших курсов внутрибрюшной химиотерапии в отсроченном периоде после выполненной на I этапе оптимальной циторедуктивной операции безопасна и эффективна для пациента и имеет ряд преимуществ по сравнению с методом установки порт-систем интраоперационно, так как позволяет оценить радикальность проведенной операции и степень выраженности спаечного процесса, влияющего на гомогенность распределения лекарственного препарата в брюшной полости. Кроме этого, отсроченная установка порт-систем позволяет избежать риска бактериального инфицирования порта и катетера из загрязненного операционного поля, в случае если оперативное вмешательство сопровождалось резекцией кишки. Наши результаты показывают, что лапароскопическая имплантация порт-систем с целью проведения внутрибрюшной химиотерапии является эффективным и безопасным методом для пациентов, которым требуется внутрибрюшинная химиотерапия, а также способствует более быстрому восстановлению больных после такого типа хирургического вмешательства.

Литература/References

1. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. М., 2014. / *Obscherossijskij sojuz obschestvennykh ob"edinenij "Assotsiatsiya onkologov Rossii". Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh rakom iaichnikov, matocnoi trubny ili pervichnym rakom briushiny. M., 2014. [in Russian]*
2. Кузнецов В.А., Лавлинская М.С., Сорокин А.В. и др. Физико-химическое обоснование использования имобилизированной формы цитостатика в лечении рака яичников. Конденсированные среды и межфазные границы. 2017; 19 (4): 523–8. / *Kuznetsov V.A., Lavlinskaja M.S., Sorokin A.V. i dr. Fiziko-khimicheskoe obosnovanie ispol'zovaniia imobilizirovannoi formy tsitostatika v lechenii raka iaichnikov. Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy. 2017; 19 (4): 523–8. [in Russian]*
3. Brownlee J, Elkhairi S. Laparoscopic assisted placement of peritoneal dialysis catheter: a preliminary experience. *Clin Nephrol* 1997; 47: 122–45.
4. Anaf V, Gangji D, Simon P et al. Laparoscopic insertion of intraperitoneal catheters for intraperitoneal chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1140–5.
5. Janco JM, Hacker MR et al. Laparoscopic Intraperitoneal Port Placement for Optimally Cytoreduced Advanced Ovarian Cancer. *J Min Invas Gynec* 2011; 18: 629–33.
6. Gajjar AH, Rhoden DH et al. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. *Am J Surg* 2007; 194: 872–6.
7. Arts HJ, Willemse PHB et al. Laparoscopic Placement of AP Catheters for Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Carcinoma. *Gynec Oncol* 1998; 69: 32–5.

Сведения об авторах

Лозова Валерия Витальевна – клинический ординатор по специальности «Эндоскопия» НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: lera.lozovaya@bk.ru

Черкес Леонид Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопического НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием эндоскопическим НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Поддубный Борис Константинович – проф., гл. науч. сотр. отд-ния эндоскопического НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Контроль качества иммуногистохимических исследований в России: вчера, сегодня, завтра...

И.В.Колядина✉, Г.А.Франк, И.В.Поддубная, Ю.Ю.Андреева, Л.Э.Завалишина

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉rinakolyadina@yandex.ru

Открытие Всероссийской программы контроля качества иммуногистохимических исследований позволит повысить уровень диагностики и лечения злокачественных новообразований, а также оптимизировать финансовые расходы в области онкологии.

Ключевые слова: диагностика в онкологии, программа контроля качества, иммуногистохимические исследования, морфологический диагноз.

Для цитирования: Колядина И.В., Франк Г.А., Поддубная И.В. и др. Контроль качества иммуногистохимических исследований в России: вчера, сегодня, завтра... Современная Онкология. 2018; 20 (4): 23–26. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180080

Editorial

Quality control of immunohistochemical analyzes in Russia: yesterday, today, tomorrow...

I.V.Kolyadina✉, G.A.Frank, I.V.Poddubnaya, Yu.Yu.Andreeva, L.E.Zavalishina

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉rinakolyadina@yandex.ru

Abstract

The opening of the Russian program of quality control of immunohistochemical analyzes will increase the quality of diagnosis and treatment of malignant tumors, as well as optimize financial costs of oncology.

Key words: diagnosis in oncology, program of quality control, immunohistochemical analyzes, morphological diagnosis.

For citation: I.V.Kolyadina, G.A.Frank, I.V.Poddubnaya et al. Quality control of immunohistochemical analyzes in Russia: yesterday, today, tomorrow... Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 23–26. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180080

Морфологический диагноз является решающим для выбора оптимального алгоритма лечения, режима лекарственного лечения, назначения современных таргетных и иммунных препаратов, а также анализа факторов прогноза у больных со злокачественными опухолями разных локализаций. Сегодня работа морфолога представлена в 94,8% случаев анализом прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного или операционного материала и всего в 5,2% случаев – это секционная работа. С 2012 по 2017 г. объем проведенных морфологических исследований в нашей стране увеличился с 7 700 594 до 8 183 909 образцов опухолей в год, вдобавок именно морфологический анализ злокачественных новообразований является самым сложным в работе патоморфолога (IV и V категория сложности). Таким образом, пато-

морфолог сегодня является партнером врача-клинициста в постановке правильного диагноза и выборе оптимальной стратегии лечения. В этом году в нашей стране запущена Всероссийская программа контроля качества выполнения иммуногистохимических исследований, открытие которой было подробно освещено 12 октября 2018 г. на пресс-конференции в Москве.

В пресс-конференции, посвященной контролю качества иммуногистохимических исследований, участвовали ведущие эксперты: профессор Сергей Алексеевич Тюляндин (заведующий отделением клинической фармакологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», председатель RUSSCO), академик Георгий Авраамович Франк (руководитель Всероссийского центра контроля иммуногистохимических исследований,





заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО), академик Лариса Константиновна Мошетьова (ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО), Екатерина Валерьевна Каракулина (директор департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России).

Пресс-конференция началась с выступления академика Г.А.Франка, в котором он рассказал об истории создания Всероссийского центра качества иммуногистохимических исследований и его задачах. Центр был создан по инициативе Минздрава России при поддержке министра здравоохранения Вероники Игоревны Скворцовой в апреле 2018 г. и утвержден на Ученом совете в ФГБОУ ДПО РМАНПО в июне 2018 г. Целью создания Центра является улучшение качества морфологической диагностики злокачественных новообразований в нашей стране, которое достигается путем контроля проведения иммуногистохимических исследований и устранения выявленных погрешностей (как технологических, так и аналитических).

Профессор С.А.Тюляндин рассказал о ситуации с онкологической заболеваемостью в России и отметил, что она остается тревожной. В прошлом году в России было выявлено около 600 тыс. новых случаев злокачественных новообразований; рост заболеваемости отмечен для таких локализаций, как колоректальный рак, рак почки, простаты и молочной железы. Сергей Алексеевич подчеркнул, что вся работа клинического онколога начинается с морфологического заключения о природе опухоли и ее биологических характеристиках. Иммуногистохимическое исследование играет важную роль в постановке онкологического диагноза. При отсутствии данных о первичном опухолевом очаге именно иммуногистохимическое исследование, проведенное с помощью набора моноклональных антител, позволяет точно определить орган происхождения опухоли и ее тканевую принадлежность. Кроме того, современное иммуногистохимическое исследование позволяет оценить биологические характеристики опухоли и ее агрессивность; примером такой оценки является определение пролиферативного потенциала опухоли (Ki-67), экспрессии стероидных гормонов и рецептора HER2 при раке молочной железы. И третье важное направление для иммуногистохимии – поиск таргетных мишеней, которые могут предсказать ответ опухоли на терапию и позволяют определить наиболее правильный метод лечения. Несмотря на появление новых диагностических методик, иммуногистохимическое исследование опухоли остается простым, быстрым, удобным в применении и относительно недорогим методом исследования опухоли. Еще одно из важных современных направлений иммуногистохимических исследований, PD-L тестирование опухолей, уже запущено в России. С июля 2018 г. RUSSCO и Российское общество патологоанатомов начали новую программу, в рамках которой будет бесплатно проводиться PD-L тестирование опухоли для назначения новых иммуноонкологических препаратов. Участие в данном проекте бесплатно и для пациентов, и для лечебных учреждений, что обеспечит доступность выполнения такого важного иммуногистохими-

ческого анализа и позволит назначать новые высокоэффективные препараты нашим больным.

О необходимости создания Центра контроля качества проведения иммуногистохимического исследования рассказала академик Л.К.Мошетьова. Создание Всероссийского Центра контроля качества иммуногистохимических исследований преследует несколько важных целей. Во-первых, качественный морфологический диагноз крайне необходим для выбора оптимальной лекарственной терапии для каждого больного с онкологической патологией. Однако еще одной важной задачей является возможность обучения морфологов нашей страны всем особенностям проведения современного иммуногистохимического анализа и интерпретации полученных результатов.

Для постановки онкологического диагноза и выбора персонализированного лечебного подхода крайне необходимо правильное выполнение всех этапов иммуногистохимического исследования, любые погрешности в проведении и интерпретации иммуногистохимических данных приводят к большим проблемам как для конкретного пациента, так и для лечебного учреждения и страны. В качестве наглядного примера Г.А.Франк показал, какова цена погрешности в оценке статуса HER2 при раке молочной железы. Так, если пациентке с истинным HER2-негативным статусом опухоли будет поставлен ложный HER2-положительный результат иммуногистохимического исследования, то клинический онколог назначит анти-HER2-терапию, цена которой на год лечения (Трастузумаб) составит около 400 тыс. руб., при этом реальные затраты на проведение лечения данной больной (химиотерапии, анти-HER2-терапии и пребывания в стационаре) для лечебного учреждения и государства обойдутся в 1 млн 260 тыс. руб. Как итог, потраченные средства ничего не добавят пациентке, кроме ненужной токсичности. В противоположность этому недооценка HER2-статуса при раке молочной железы (ложный HER2-негативный статус при истинной HER2+ карциноме) приведет к ухудшению прогноза заболевания, быстрой генерализации опухолевого процесса и упущенному шансу на правильное лечение. Как результат, продолжительность жизни больной будет существенно меньше, чем при корректной оценке статуса и назначении необходимой терапии, а затраты на лечение данной больной на этапе метастатического заболевания многократно возрастут. Таким образом, правильно выполненный иммуногистохимический анализ оценки статуса HER2 у одной пациентки стоимостью около 3 тыс. руб. поможет предотвратить огромные финансовые убытки свыше 1,2 млн руб. на ненужное лечение. Именно поэтому контроль качества проведения иммуногистохимического исследования является очень важным для любой страны.

Во многих странах Европы и США программы контроля качества проведения и интерпретации результатов иммуногистохимического анализа существуют давно, но в нашей стране подобной программы ранее не было. Так, международная система контроля качества иммуногистохимических исследований NordiQC была создана сначала для 4 европейских стран (Дании, Норвегии, Финляндии и Швеции), однако в настоящий момент включает уже 134 страны, при-



чем участие в контроле качества для данных стран является обязательным. Присоединение России к данной программе является нецелесообразным как с технической стороны (требуются многократные ввоз и вывоз биологического материала за пределы страны), так и с позиции финансовых затрат. Поэтому создание собственного Центра контроля качества иммуногистохимических исследований в нашей стране являлось стратегической задачей, и благодаря поддержке Минздрава России и лично министра здравоохранения Вероники Игоревны Скворцовой эта цель стала реальностью. В прошлом году были проведены 2 пилотных раунда контроля качества, а в этом году при поддержке российской биофармацевтической компании BIOCAD был проведен первый основной раунд оценки качества выполнения иммуногистохимических исследований, в котором приняли участие 29 лабораторий нашей страны.

Первые результаты работы центра весьма оптимистичны: по сравнению с 2012 г. качество выполнения иммуногистохимических исследований при раке молочной железы увеличилось в среднем на 45% (на 59,5% – для статуса HER2 и на 30% – для статуса рецепторов эстрогенов). Как итог, число удовлетворительных результатов выполнения и интерпретации данных достигло 81,5% для оценки статуса HER2 и 74% – для оценки статуса экспрессии гормональных рецепторов. Одной из задач центра являются минимизация ошибок и погрешностей в выполнении иммуногистохимических исследований, выявление и устранение причин ошибочных заключений, что позволит максимально точно проводить необходимую морфологическую диагностику и назначать оптимальное лечение нашим больным. Поэтому после проведения первого раунда программы был выполнен всесторонний анализ неудовлетворительных результатов проведенных иммуногистохимических исследований, выявлены технологические и аналитические погрешности, такие как неудовлетворительная фиксация материала или излишнее термозодействие при приготовлении препаратов, после чего лабораториям было сообщено о замечаниях и даны рекомендации по их исправлению.

Центр планирует привлекать в качестве экспертов оценки контроля качества выполнения иммуногистохимических исследований 12 ведущих специалистов-морфологов из разных лечебных учреждений нашей страны. Каждый раунд будет включать контроль качества проведения иммуногистохимического анализа – контроль изготовления препаратов, качество реакции, а также интерпретацию полученных результатов. Планируется задействовать и современные цифровые технологии, часть изображений для анализа будет передаваться дистанционно. В каждом раунде программы будут принимать участие 4–5 экспертов из разных городов России, владеющих методикой проведения иммуногистохимического анализа, эксперты будут меняться от раунда к раунду, что позволит осуществлять слаженную работу патологов для достижения целей данного проекта.

Важным является всесторонняя поддержка Минздравом России реализации данного проекта. Как отметила Екатерина Валерьевна Каракулина, вопросы оказания помощи онкологическим больным являются приоритетной задачей

для нашей страны и включены в Национальную программу стратегии борьбы с онкологическими заболеваниями. На борьбу с онкологическими заболеваниями в нашей стране сегодня направлены самые большие усилия как со стороны материально-технического оснащения этой отрасли, так и со стороны улучшения диагностики и лечения злокачественных опухолей. Понимая всю значимость качественного морфологического диагноза для персонализированного подхода к лечению злокачественных опухолей, Минздравом России были приложены огромные усилия, чтобы метод иммуногистохимического исследования опухолей стал доступен для всех регионов России, а в дальнейшем планы входят создание к 2024 г. в нашей стране 18 референсных центров, которые и будут осуществлять контроль качества проведения морфологических исследований. Причем 9 референсных центров должны заработать на территории России уже в следующем году, что позволит в ближайшее время повысить качество морфологической и иммуногистохимической диагностики злокачественных новообразований. Среди планируемых к открытию референсных центров будут также специализированные для морфологической и иммуногистохимической диагностики некоторых специальных нозологий, таких как гемобласты, опухоли центральной нервной системы и новообразования у детей. Как отметила Е.В.Каракулина, особенностью программы контроля качества в России является создание референсных центров на базе не только федеральных государственных, но и межрегиональных лечебных учреждений, что даст возможность регионам нашей страны участвовать в качественной диагностике злокачественных новообразований.

В апреле 2018 г. Минздрав России утвердил постановление, согласно которому учреждениям, занимающимся лечением пациентов с онкологической патологией, рекомендовано принять участие в программе контроля качества выполнения иммуногистохимических исследований. В ближайший год участие в проекте для лечебных учреждений будет добровольным, однако с 2020 г. патоморфологические лаборатории, не прошедшие контроль качества, не будут рекомендованы клиницистам для диагностической работы с биологическим материалом. После успешного прохождения раунда контроля качества будет выдаваться соответствующий документ (сертификат), в случае неудовлетворительного результата лабораториям будут даны рекомендации по исправлению погрешностей при проведении анализа, при необходимости предложено обучение морфологам, после чего лаборатория сможет повторно принять участие в программе контроля качества. Важной задачей задуманного проекта являются устранение погрешностей в выполнении всех этапов иммуногистохимического исследования и повышение качества работы морфологической службы нашей страны.

Участники конференции отметили большой вклад в реализацию программы контроля качества иммуногистохимических исследований российской биофармацевтической компании BIOCAD, которая всесторонне поддерживала развитие данного проекта с самого начала, помогала в органи-

зации пилотных раундов контроля качества и проведении первого основного раунда с участием 29 патоморфологических лабораторий из разных городов России, прошедшего в 2018 г. Как отметил вице-президент BIOCAD Олег Вячеславович Павловский, компания не только стремится к разработке и производству современных противоопухолевых препаратов, но и старается максимально помочь российскому здравоохранению обеспечить всех больных с онкологической патологией необходимым лечением. Безусловно, для назначения современных таргетных препаратов и иммунотерапии крайне необходим качественный морфологический и иммуногистохимический анализ. Поэтому

создание нового государственного органа, Центра по контролю качества проведения иммуногистохимических исследований, позволит не только улучшить морфологическую диагностику в нашей стране, но и даст возможность нашим больным получать современную высокоэффективную противоопухолевую терапию.

Таким образом, контроль качества выполнения иммуногистохимических исследований позволит не только достичь высокого уровня диагностики и лечения злокачественных новообразований у российских больных, но и оптимизировать финансовые затраты в области онкологии для нашей страны.

Сведения об авторах

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

Франк Георгий Авраамович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

Андреева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Диагностическая тактика при метастатическом поражении легких: обзор

И.Г.Комаров^{✉1,2}, О.С.Белова¹

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

✉komarovig@mail.ru

В обзоре представлены данные литературы о возможностях современных методов диагностики в выявлении и определении природы вторичных опухолей легких, а также проанализированы их основные преимущества и недостатки.

Ключевые слова: вторичные опухоли легких, лучевая диагностика, интервенционная пульмонология, биопсия.

Для цитирования: Комаров И.Г., Белова О.С. Диагностическая тактика при метастатическом поражении легких: обзор. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 27–31. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180115

Review

Diagnosis of metastatic pulmonary disease: review

I.G.Komarov^{✉1,2}, O.S.Belova¹

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

✉komarovig@mail.ru

Abstract

The review presents literature data on the possibilities of modern diagnostic methods in detecting and determining the nature of secondary lung tumors, and also analyzes their main advantages and disadvantages.

Key words: secondary lung tumors, radiological diagnostic, interventional pulmonology, biopsy.

For citation: Komarov I.G., Belova O.S. Diagnosis of metastatic pulmonary disease: review. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 27–31. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180115

Вторичные опухоли легких – это злокачественные новообразования, исходящие из какого-либо первичного очага, который может находиться как вне легочной ткани, так и в самом легком. Метастазы в легкие возникают в 20–30% случаев всех злокачественных новообразований и обычно обусловлены гематогенным распространением опухолевых клеток [1]. Наличие в легких обширной и разветвленной капиллярной сети, обильного кровотока и постоянное присутствие кислорода создают благоприятные условия для опухолевой эмболии легочных капилляров и дальнейшего роста опухолевых клеток [2]. Метастазы чаще располагаются в поверхностных слоях легочной паренхимы, нередко субплеврально, имеют вид хорошо отграниченных некальцифицированных узлов [3].

Механизмами, с помощью которых рак распространяется в легкие, являются: непосредственное распространение (врастание) злокачественных опухолей смежных органов и структур средостения и истинное метастатическое распространение через кровотоки, лимфатическую систему или эндобронхиально.

На основании изучения особенностей метастазирования разных опухолей отмечено, что частота и характер поражения легких зависят от локализации первичной опухоли [4].

Хотя в большинстве случаев клинические проявления метастатического поражения легких крайне скудны (примерно 70% пациентов с выявленным при динамическом наблюдении метастатическим поражением легких достаточно долго не предъявляют никаких жалоб), в некоторых случаях развиваются такие симптомы, как гипоксемия, одышка, кашель и кровохарканье [4].

У пациентов с известными злокачественными новообразованиями появление легочных метастазов указывает на диссеминированный злокачественный процесс, реже вторичное поражение легких оказывается первым клиническим и рентгенологическим проявлением опухолевого процесса. У 8–10% больных при поступлении диагноз звучит как «метастазы в легкие без выявленного первичного очага», причем поражение легких изолированное [5].

В большинстве случаев основным и наиболее доступным методом выявления метастатического поражения легких является рентгенологический. Разнообразие макроскопических форм узловых образований легких, их локализация, распространение, характер роста привели к созданию ряда рентгенологических классификаций метастатических опухолей.

Приблизительно 25% от общего объема легких труднодоступны для визуального осмотра при обычной рентгенографии грудной клетки. Особенно сложно при рентгенологическом исследовании выявить метастазы, располагающиеся в верхушках легких, диафрагмальных синусах, прикорневых зонах и субплевральных пространствах [6–8].

Для повышения чувствительности рентгенографии были предложены несколько методик: методика двухэнергетического субтракционного исследования, томосинтез и компьютер-ассистированное (автоматическое) определение очагов (computer-aided detection – CAD).

Метод двухэнергетического субтракционного исследования улучшает обнаружение кальцинированных и некальцинированных узлов путем уменьшения анатомического шума от вышележащих костей. Обнаружение кальция повыша-

ет уверенность в постановке диагноза доброкачественного узла [9].

Томосинтез грудной клетки является относительно новым методом. По сравнению с рентгенографией он улучшает обнаружение образований, уменьшая визуальный шум от окружающих нормальных тканей. Улучшена видимость нормальных структур, таких как сосуды и дыхательные пути [10]. В исследовании Vikgren и соавт. при рентгенографии обнаружили только 7% узлов размером 4–6 мм, в то время как томосинтез обнаружил 50% узлов такого же размера [11]. Возрастание чувствительности при этом сопровождается небольшим повышением дозы облучения. Стандартная процедура сопровождается общей дозой облучения 0,12 мЗв, что в 3 раза выше, чем при рентгенографии (0,04 мЗв), но намного меньше, чем при компьютерной томографии – КТ (4 мЗв).

Автоматизированное обнаружение (CAD) может использоваться как дополнение к основному методу для обнаружения небольших узелков, которые могут быть не замечены. Исследование, проведенное Armato и соавт., показало, что CAD обнаружил 84% из 38 опухолевых узлов в легких, пропущенных радиологами [12]. В исследовании, проведенном K.Song и соавт., CAD обнаружил еще 5% узлов в дополнение к обычным, не автоматическим методам исследования [15]. Автоматическая идентификация соответствующих срезов КТ уменьшает время интерпретации результата. Метод также можно использовать для оценки вероятности малигнизации узлового образования [13]. Существует потенциал для его интеграции с данными КТ и позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) для улучшения характеристик изображения [14], также могут измеряться размер и объем опухоли и другие вспомогательные характеристики. Он также может оценивать временные изменения признаков опухоли на основе данных КТ-сканирования, полученных в разные моменты времени. Чувствительность системы CAD варьируется от 38 до 95% по данным разных исследований [15]. Пока велик процент ложноположительных результатов, что ограничивает широкое применение метода.

«Золотым стандартом» в диагностике очагов в легких в настоящее время является мультиспиральная компьютерная томография. Но, несмотря на явные преимущества, она обладает и своими недостатками: относительно высокой лучевой нагрузкой. Были попытки применения низкодозовой КТ в выявлении очаговых изменений, которые показали более высокую чувствительность и специфичность, чем у стандартной рентгенографии. Но из-за высокой стоимости программ скрининга и возможных ложноположительных результатов, особенно у пожилых пациентов, их целесообразность все еще обсуждается [16].

Чувствительность метода может быть увеличена за счет использования постпроцессинговой обработки изображений, таких как проекция максимальной интенсивности, интенсивности настройки изображения или использования многопроекционных изображений на экране.

Применение мультidetекторной тонкосрезовой КТ значительно повысило выявление небольших узлов. Предпринимаются попытки многофакторного анализа особенностей рентгенологических проявлений опухолевых узлов в легком с учетом разных свойств каждого потенциального узла, таких как объем, периметр, диаметр, расстояние от узла до грудной клетки [17]. В этом контексте размер и темп роста по-прежнему являются ключевыми факторами для характеристики узлообразований.

Одним из критериев дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей легких является время удвоения объема опухолевого узла. На этом основан его волюмометрический анализ, при котором проводится как ручное, так и компьютеризированное измерение размера узла в его наибольшем КТ-срезе. Время удвоения от 20 до 400 дней соответствует злокачественному поражению [18]. Период удвоения менее 20 дней может свидетельствовать об инфекционном процессе либо быстро растущем метастазе. Стабильность узла является важным предсказательным фактором его доброкачественности [19].

Что касается морфологических характеристик, помимо небольших размеров, также к признакам доброкачествен-

ности узлового образования относят диффузную, центральную, ламинарную, концентрическую (в виде «попкорна») кальцификацию, присутствие жира или перифиссуральное расположение узла [19]. Тонкосрезовая КТ с трехмерной (3D) реконструкцией новообразования является особенно точным методом оценки размера.

Последние данные о применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) указывают на потенциал метода для надежного выявления и характеристики узловых образований в легком более 4–5 мм, к тому же без воздействия ионизирующего излучения [20–22]. При стадировании рака легкого МРТ позволяет добиться лучшей визуализации пораженной 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) [19].

Динамическая МРТ может играть более специфическую и/или точную роль для диагностики и лечения узловых образований легкого по сравнению с динамической мультидетекторной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ [23]. Результаты, полученные на динамической МРТ, могут оказаться полезными для оценки ангиогенеза опухоли, 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.

Использование ПЭТ позволяет осуществить количественную оценку концентрации радионуклидов и изучить метаболические процессы в живых тканях [24]. ПЭТ по сравнению с КТ является более чувствительным (чувствительность 92–96%) и точным (специфичность 78–96%) методом обнаружения злокачественных узловых образований в легких размерами более 1 см в диаметре. Стандартизированный уровень захвата радиофармацевтического препарата больше 3 свидетельствует о злокачественности процесса [23]. Ограничения ПЭТ включают в себя ложноотрицательные результаты у пациентов со злокачественными образованиями легких менее 1 см в диаметре и ложноположительные – у лиц с гранулематозными или воспалительными заболеваниями. Стоимость остается важным фактором при проведении этого исследования.

Слияние КТ и ПЭТ (интегрированный КТ/ПЭТ) – метод, позволяющий провести два исследования практически одновременно с последующим совмещением анатомических КТ-изображений и метаболических ПЭТ-изображений в одну картинку. Применение системы компьютеризированной диагностики для анализа изображений ПЭТ и КТ одновременно дало лучшие показатели, чем для каждого метода по отдельности [14]. ПЭТ может выполняться выборочно для описания одиночных узлов, которые получили неопределенную оценку на динамической спиральной КТ [24]. Использование этого метода позволяет обнаруживать образования в легких размерами до 6–7 мм и даже выявлять инфильтрацию грудной стенки, что повышает качество стадирования заболевания при раке легкого, например. Ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ связывают с особенностями метаболизма некоторых опухолей, не поглощающих фтордезоксиглюкозу (ФДГ).

Проводятся исследования некоторых других изотопов, имеющих потенциал применения в оценке легочных метастазов. Применение технеция (Tc) 99m-метоксиизобутилонитрила выявило 92% метастазов у пациентов с меланомой. Применение индия (в)-111-меченного моноклональным антителом (KBH 086) обнаружило метастазы колоректального рака менее чем 1 см. Костная скintiграфия с 99Tc-метилendifосфонатом может быть использована для обнаружения метастазов остеосаркомы. Флуоробензамид в сочетании с ФДГ может быть использован в обнаружении меланинпродуцирующих опухолей.

Попытки использования эхолакации в дифференциальной диагностике опухолевых образований легких не нашли

широкого применения. Метод имеет ограниченное применение, в основном в качестве пособия при выполнении трансторакальной пункционной биопсии субплевральных узлообразований, аспирации плеврального выпота.

Ангиография широко не используется при оценке метастазов в легкие. При опухолевой эмболии легочная ангиография может выявлять замедленное заполнение сегментных артерий, обструкцию и извилистость сосудов третьего–пятого порядка и дефекты субсегментарного наполнения [25]. Ангиографическая эмболизация может быть использована при метастатических опухолях с массивным кровоизлиянием, при которых эмболизация бронхиальной артерии может остановить кровотечение.

Инвазивные методы

Основные преимущества обычной бронхоскопии включают в себя превосходный профиль безопасности и широкую доступность. Серьезные осложнения встречаются редко и обычно не превышают 1% [26]. К сожалению, несмотря на это, обычная бронхоскопия имеет низкую эффективность в диагностике небольших периферических поражений. Размер и расположение узлов являются ключевыми факторами, но все-таки важна связь очага поражения с бронхиальным деревом. Кроме того, существуют технические ограничения метода: техника часто опирается на слепые или флюороскопически управляемые методы, диагностические бронхоскопы имеют рабочие каналы малого калибра, поэтому диагностические образцы часто малы. Артефакты раздавливания и отсутствие быстрой оценки проб на месте во многих центрах также могут снизить эффективность метода [27].

Активно развиваются альтернативные методы ведения бронхоскопии, такие как бронхоскопия с ультразвуковым контролем, электромагнитная навигационная бронхоскопия (electromagnetic navigation bronchoscopy – ENB).

ENB была разработана для преодоления недостатков традиционной бронхоскопии на периферии легкого. Этот метод использует технологию, которая позволяет исследователю приблизиться к периферическому образованию легкого благодаря использованию электромагнитной навигации (electromagnetic navigation – EMN) [28]. На EMN основана методика виртуальной бронхоскопии, в результате чего получают 3D-изображение опухоли в реальном времени. Возможность предварительного планирования позволяет специалисту исследовать воздушные трассы, ведущие к заданной цели, и продвигать их в виртуальной симуляции для подготовки к процедуре.

Бронхоскопия под контролем ENB считается довольно безопасной процедурой. Риск пневмоторакса очень низок, сводится к минимуму осложнения, такие как значительное кровотечение и респираторная недостаточность [29]. Однако ее результаты сильно зависят от наличия связи с бронхиальным деревом, о чем свидетельствует ориентировочное проспективное исследование [30, 31]. Сообщается о суммарной чувствительности ENB к злокачественным новообразованиям, составляющей 71%, а точность метода около 80% [32]. Будущие применения ENB при раке легкого выходят за рамки диагностики, при этом продолжаются исследования ее роли в терапии, в качестве пособия для лучевой терапии либо в качестве руководства для новых абляционных катетеров.

Эндобронхиальная ультрасонография (endobronchial ultrasound – EBUS) широко используется пульмонологами и торакальными хирургами и готова заменить медиастиноскопию в будущем. Биопсия средостенных узлов с меченой иглой под контролем EBUS является менее инвазивной альтернативой медиастиноскопии. Процедура настолько же безопасна, как и ENB, с частотой пневмоторакса менее 1% [33], что позволяет ей составить конкуренцию в применении. Она считается очень точной: сообщения о ложноположительных показателях, полученных при выполнении, не превышают 6–9%.

Прямое сравнение ENB с обычной или альтернативной навигационной техникой ограничивается одним испытанием, оценивающим эффективность ENB по сравнению с

бронхоскопией с использованием радиальных ультразвуковых зондов (EBUS), а также комбинацию этих методов [34]. В этом рандомизированном исследовании сообщалось об эффективности в 59% для ENB, 69% – для радиального ультразвукового зонда, статистические показатели комбинированной процедуры были выше и составили 87,5%. Исследования, сравнивающие обычную бронхоскопию с бронхоскопией с использованием ультразвуковых зондов, показали, что последние являются более чувствительными даже при небольших размерах периферических легочных образований [33]. При ENB на результаты исследования влияют как расположение самого зонда, так и размеры очага поражения в легком [35, 36]. В исследованиях 2011 г. в метаанализе было установлено, что бронхоскопия с ультразвуковым контролем (EBUS) имеет общую чувствительность и специфичность – 73 и 100% соответственно в диагностике периферического рака легкого [37]. Однако D.Ost и соавт. в своем исследовании от 2016 г. обнаружили, что, несмотря на все ожидания, радиальный EBUS имеет более низкую эффективность у пациентов с периферическими поражениями легких [38].

У пациентов, у которых по данным КТ опухоль легкого располагается в непосредственной близости к пищеводу, малоинвазивная трансэзофагеальная эндосонаграфия с аспирационной биопсией (endoscopic ultrasound – fine needle aspiration Biopsy – EUS-FNA) может обеспечить получение ценного диагностического материала [39–41]. Практика EUS-FNA была впервые исследована в начале 2000-х годов. Для диагностики внутрилегочных опухолей метод рассматривается как малоинвазивный, относительно недорогой, с ограниченной нагрузкой на пациента. Методика безопасна и обладает высокой эффективностью и чувствительностью для диагностики внутрилегочных опухолей, но эти данные ограничены небольшим числом исследований высокого качества.

EUS-FNA можно использовать в качестве дополнения к трансбронхиальной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем [39, 40]. Преимущества EUS заключаются в том, что угол ультразвукового окна при этом больше, изображение имеет более высокое качество, поэтому небольшие структуры легче визуализируются и лучше маневренность иглы. Многие пациенты, если им будет предоставлен выбор, предпочитают инструментальное исследование пищевода (EUS), а не трахеи (EBUS), так как пациентами лучше переносится, когда датчик находится в тесном контакте с областью исследования из-за присасывающего эффекта в пищеводе, и потому что отбор тканей не затруднен хрящевыми кольцами, как при EBUS. Кроме того, у многих пациентов с подозрением на рак легкого будут другие заболевания, связанные с курением, такие как эмфизема или хроническая обструктивная болезнь легких, что связывает бронхоскопическую процедуру (EBUS) с более высоким риском по сравнению с эндоскопическим ультразвуковым исследованием, проведенным через пищевод (EUS). Область активных и новых исследований касается ценности объединения EUS и EBUS в одном сеансе, когда один специалист следует за другим, или, что еще более удобно, когда специалист владеет обеими методиками.

EUS-FNA и EBUS-FNA являются дополняющими методами. EUS имеет высокую эффективность в исследовании заднего средостения, а EBUS более эффективен в переднем средостении. Некоторые группы лимфатических узлов могут быть доступны для исследования только одним из методов (например, верхние медиастинальные лимфоузлы 2–4-й групп трудно или невозможно визуализировать при EUS, а биопсию субаортальных и параэзофагеальных лимфатических узлов невозможно выполнить при использовании EBUS). Вместе EBUS и EUS покрывают почти все средостение (за исключением, возможно, 6-й группы лимфоузлов, парааортальных), и полное исследование состояния лимфоузлов средостения при раке легкого возможно выполнить благодаря комбинации этих двух процедур. Эта комбинация могла бы концептуально устранить необходимость большинства хирургических медиастиноскопий и, возможно, быть более всеобъемлющей. В сочетании этот

подход называется «полной медицинской медиастиноскопией». EUS-FNA и EBUS могут позволить наиболее точно, минимально инвазивно стадировать пораженные медиастиальные лимфоузлы при подозрении на рак легкого.

Трансторакальная аспирационная биопсия под КТ-контролем является наиболее распространенной процедурой для диагностики периферических легочных новообразований. Ее диагностическая точность составляет 90%. Чувствительность метода для рака легкого составляет 80–95%, а специфичность – 50–88% [38]. Самый большой недостаток – риск пневмоторакса, в недавнем исследовании, включающем более 15 тыс. выполненных процедур, сообщается о пневмотораксе в 15% случаев и 1% случаев значительного кровотечения [41]. Несколько факторов, в том числе размер игл и размер новообразования, курение в анамнезе и возраст пациентов, были связаны с риском пневмоторакса во время проведения процедуры [42]. Риск пневмоторакса повышается в 11 раз при размерах узла менее 20 мм и возрастает с увеличением расстояния от узла до плевральной поверхности [43].

Трансбронхиальная аспирация с помощью иглы (transbronchial needle aspiration – TBNA) используется для диагностики и стадирования заболеваний бронхов, трахеобронхиальных и парабронхиальных лимфоузлов, а также аномалий паренхимы.

Метод отличается меньшей инвазивностью, однако до сих пор диагностическая значимость трансбронхиальной биопсии легких не приблизилась к таковой при трансторакальной биопсии [43]. Комбинация данных методов с эндобронхиальной эндосонографией (EBUS), современными навигационными системами и методами получения материала в режиме реального времени сможет преодолеть существующие ограничения трансбронхиальных биопсий легких.

Было показано, что сочетание TBNA с ПЭТ избавляет от необходимости медиастиноскопии у большинства пациентов с медиастиальной лимфаденопатией при мелкоклеточном раке легкого. В ретроспективном исследовании пациентов с увеличенными средостенными лимфатическими узлами комбинация TBNA и ПЭТ показала более высокую чувствительность, отрицательную прогностическую ценность и точность, чем каждый из методов отдельно. В исследовании было установлено, что комбинирование TBNA с ПЭТ-сканированием показало 100% чувствительность, 94% специфичность, 79% положительное прогностическое значение, 100% отрицательное прогностическое значение и 95% точность обнаружения злокачественных лимфатических узлов. Только для ПЭТ эти показатели составляли 68, 89, 46%, 95 и 86% соответственно; только для TBNA эти показатели составляли 54, 100, 100, 91 и 92% соответственно [44].

По данным отечественных и зарубежных исследователей, очаговые заболевания легких становятся одним из главных показаний к использованию видеоторакоскопической хирургии. Очевидны преимущества этой малотравматичной методики по сравнению с традиционной торакотомией. Использование торакоскопии в диагностических целях направлено на уточнение характера изменений, выявленных при неинвазивных методах исследования; видеоторакоскопия успешно решает проблему морфологического подтверждения и оценки распространенности опухолевого процесса, однако при интрапаренхиматозном расположении патологического очага могут возникнуть определенные трудности. С целью топической диагностики малых образований легких в настоящее время применяются дооперационная маркировка образований под контролем КТ и интраоперационная ультразвуковая диагностика.

Особенно велика роль торакоскопии при подозрении на солитарный метастаз, позволяя провести его дифференциальную диагностику с рядом заболеваний органов грудной клетки доброкачественной природы, которые, как известно, по своей рентгенологической картине схожи с метастатическим поражением легких, плевры и внутригрудных лимфоузлов [45]. Следовательно, только морфологическая верификация позволяет установить правильный диагноз и убедить пациента от неправильной лечебной тактики, а в случае множественных легочных метастазов у ранее леченных больных – избежать необоснованного проведения ошибочного лекарственного противоопухолевого лечения.

При видеоторакоскопических и видеоассистированных операциях отмечаются практически одни и те же осложнения, из которых наибольшую опасность представляют повреждение крупных легочных сосудов и бронхов, напряженный пневмоторакс на здоровой стороне, а также имплантационные метастазы в грудную стенку. По мнению авторов, уменьшить число осложнений позволяют соблюдение стандартной техники и правильное определение показаний к конверсии. Результативность диагностической торакоскопии при соблюдении показаний и тщательном отборе пациентов приближается к 100%.

Таким образом, поэтапный комбинированный подход с первоначальной клинической и радиологической оценкой, дополненный процедурой биопсии с последующим гистологическим и развернутым иммуногистохимическим исследованием, может способствовать окончательному установлению происхождения опухоли у большинства пациентов. Для пациентов с метастазами в легкие без выявленного первичного очага молекулярное профилирование может изменить диагноз примерно в 1/2 случаев и в большинстве случаев влияет на дальнейшее лечение.

Литература/References

- Атанасян ЛА. Метастатические опухоли легких (клиника, диагностика, лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1973. / Atanasian LA. Metastaticeskije opukholi legkieb (klinika, diagnostika, lechenie). Dis. ... d-ra med. nauk. M., 1973. [in Russian]
- Чиссов В.И. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Chissov V.I. Onkologija: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
- Паришин В.Д. Результаты хирургического лечения больных с внутрилегочными метастазами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990. / Parsbin V.D. Rezul'taty khirurgicheskogo lechenija bol'nykh s vnurilegochnymi metastazami. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 1990. [in Russian]
- Атанасян ЛА., Рыбакова Н.И., Поддубный Б.К. М.: Медицина, 1977. / Atanasian LA, Rybakova N.I., Poddubny B.K. M.: Meditsina, 1977. [in Russian]
- Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-X, 2002. / Komarov I.G., Komov D.V. Metastazy zlokachestvennykh opukholei bez vyjavlennogo pervichnogo ochaga. M.: Triada-Kb, 2002. [in Russian]
- Позмогов А.И., Терновой С.К., Бабий Я.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. Киев: Здоровье, 1992; с. 142–240. / Pozmogov A.I., Ternovoi S.K., Babii Ya.S., Lepikhin N.M. Tomografiya grudnoi kletki. Kiev: Zdorov'e, 1992; s. 142–240. [in Russian]
- Терновой С.К., Бабий Я.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. Киев: Здоровье, 1992; с. 142–240. [in Russian]
- Портной Л.М., Петрова Г.А., Неведова В.О. КТ и легочная патология. Вестн. рентгенологии и радиологии. 1995; 5: 5–12. / Portnoi L.M., Petrova G.A., Nefedova V.O. KT i legocnaja patologija. Vestn. rentgenologii i radiologii. 1995; 5: 5–12. [in Russian]
- Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М., 1987. / Rozenshtaukh L.S., Rybakova N.I., Vinner M.G. Rentgendiagnostika zabolevanij organov dyhania. M., 1987. [in Russian]
- Kuhlman JE, Collins J, Brooks GN, Yandow DR. Dual-energy subtraction chest radiography: what to look for beyond calcified nodules. Radiographics 2006; 26 (1): 79–92.
- Dobbins JT 3rd, McAdams HP. Chest tomosynthesis: technical principles and clinical update. Eur J Radiol 2009; 72 (2): 244–51.
- Varadachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004; 100 (9): 1776–85.
- Tanay Patel, Prabbakar Rajiah Lung. Metastases Imaging. 2015. www.medscape.com
- Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol 2008; 191 (4): 1057–69.

14. Nie Y, Li Q, Li F et al. Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules: A semiautomatic computer-aided method. *J Nucl Med* 2006; 47 (7): 1075–80.
15. Song KD, Chung MJ, Kim HC et al. Usefulness of the CAD system for detecting pulmonary nodule in real clinical practice. *Korean J Radiol* 2011; 12 (2): 163–8.
16. Christensen JD et al. 2015; Chudgar NP et al, 2015; Mauchley DC et al, 2015.
17. Awai K, Murao K, Ozawa A et al. Pulmonary Nodules: Estimation of Malignancy at Thin-Section Helical CT-Effect of Computer-aided Diagnosis on Performance of Radiologists. *Radiology* 2006; 239 (1): 276–84.
18. Larici AR, Farchione A, Franchi P et al. Lung nodules: size still matters. *Eur Resp Rev* 2017. www.pubmed.com
19. Sanjay Manocha, Sat Sharma. Solitary Pulmonary Nodule Imaging. 2015. www.medscape.com
20. Schafer JF, Vollmar J, Schick F. Imaging diagnosis of solitary pulmonary nodules on an open low-field MRI system-comparison of two MR sequences with spiral CT. *Rofo* 2002; 174 (9): 1107–14.
21. Schroeder T, Ruehm SG, Debatin JF. Detection of pulmonary nodules using a 2D HASTE MR sequence: comparison with MDCT. *Am J Roentgenol* 2005; 185 (4): 979–84.
22. Vogt FM, Herborn CU, Hunold P. HASTE MRI versus chest radiography in the detection of pulmonary nodules: comparison with MDCT. *Am J Roentgenol* 2004; 183 (1): 71–8.
23. Obno Y, Koyama H, Takenaka D et al. Dynamic MRI, dynamic multidetector-row computed tomography (MDCT), and coregistered 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT: comparative study of capability for management of pulmonary nodules. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27 (6): 1284–95.
24. Raffy P, Gaudeau Y, Miller DP et al. Computer-aided detection of solid lung nodules in lossy compressed multidetector computed tomography chest exams. *Acad Radiol* 2006; 13 (10): 1194–203.
25. Seo JB, Im JG, Goo JM et al. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21 (2): 403–17.
26. Jin F, Mu D, Chu D et al. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration* 2008; 76 (4): 429–33.
27. Schwartz DS. Secondary Lung Tumors Workup. 2016. www.medscape.com
28. Jensen KW, Hsia DW, Seijo LM et al. Multicenter experience with electromagnetic navigation bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary nodules. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012; 19 (3): 195–9.
29. Dale CR, Madtes DK, Fan VS et al. Navigational bronchoscopy with biopsy versus computed tomography-guided biopsy for the diagnosis of a solitary pulmonary nodule: a cost-consequences analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012; 19 (4): 294–303.
30. BilalHeroglu S, Kumcuoglu Z, Alper H et al. CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules and masses. *Respiration* 1998; 65 (1): 49–55.
31. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest* 2010; 138 (6): 1316–132.
32. Rivera P, Gonzalez J, Rabines A et al. Predictors of diagnostic yield and complications of electromagnetic navigation bronchoscopy in peripheral pulmonary lesions. *ATS International Conference Abstracts. ATS J* 2015 abstract 3731.
33. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012; 142 (2): 385–93.
34. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (1): 36.
35. Huang CT, Ho CC, Tsai YJ, Yang PC. Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions. *Respirology* 2009; 14 (6): 859–64.
36. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest* 2007; 132 (2): 603–8.
37. Steinfurt DP, Kbor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37 (4): 902–10.
38. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQuIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (1): 68–77.
39. Colella S, Vilmann P, Konge L, Clementsen PF. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 205–12.
40. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Endoscopy. 2015; 47: 545–59.
41. Weiner RS, Schwartz LM, Wolosbin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011; 155 (3): 137–44.
42. Covey AM, Gandbi R, Brody LA et al. Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15 (5): 479–83.
43. Minezawa T, Okamura T, Yatsuya H et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging* 2015; 15: 21.
44. Rivera MP, Mehta AC, Wabidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5): e142S–e165S.
45. Patel PH, Patolia SK. Solitary Pulmonary Nodule. 2016. www.medscape.com

Сведения об авторах

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

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

Немелкоклеточный рак легкого с поражением бифуркации трахеи: пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи или химиолучевая терапия?

И.А.Дадыев^{✉1,2}, М.М.Давыдов¹, М.С.Шогенов¹, А.Г.Абдуллаев¹, М.А.Ибраев¹, А.А.Филатов¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]islamik_07@mail.ru

Цель данного исследования – сравнение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи, которым выполнялась пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи либо проводилась радикальная химиолучевая терапия (ХЛТ).

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование с выделением следующих групп больных: 1) пациенты, которым выполнена пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи (n=65); 2) больные, которым проводилась ХЛТ в радикальном режиме (n=30). Оценка эффективности непосредственных и отдаленных результатов осуществлялась методом статистической обработки при помощи программы Statistic 6.0. Проведен анализ случай-контроль с сопоставлением исследуемых групп.

Результаты. В группе хирургического лечения частота осложнений составила 46,1%. В группе ХЛТ осложнения развились у 13 (43,3%) больных. Показатель общей 1-, 3-, 5-летней выживаемости в группе хирургического лечения составил 56,92, 31,7 и 26,1% соответственно. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в группе пациентов, которым проводилась радикальная ХЛТ, – 31,6, 24,4 и 16,2%.

Ключевые слова: местно-распространенный рак легкого, пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, циркулярная резекция бифуркации трахеи, радикальная химиолучевая терапия.

Для цитирования: Дадыев И.А., Давыдов М.М., Шогенов М.С. и др. Немелкоклеточный рак легкого с поражением бифуркации трахеи: пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи или химиолучевая терапия? Современная Онкология. 2018; 20 (4): 32–35. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180161

Journal Article

Non-small cell lung cancer with the tracheal bifurcation involvement. Carinal pneumonectomy or chemo-radiation therapy?

I.A.Dadyev^{✉1,2}, M.M.Davydov¹, M.S.Shogenov¹, A.G.Abdullaev¹, M.A.Ibraev¹, A.A.Filatov¹

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;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]islamik_07@mail.ru

Abstract

The aim of the study: the aim of this study was to compare the immediate and long-term results of treatment of patients with non-small cell lung cancer with involvement of tracheal bifurcation, which were underwent pneumonectomy with resection of the tracheal bifurcation or radical chemo-radiation therapy (CRT).

Materials and methods. We conducted a retrospective non-randomized clinical study with following groups of patients: 1) 65 patients who underwent pneumonectomy with resection of the tracheal bifurcation; 2) 30 patients to whom CRT was performed. Evaluation of the effectiveness of immediate and long-term results was carried out by statistical processing using the Statistic 6.0 program. A case-control analysis was performed to compare two groups. The time of the operation, intra- and postoperative complications was estimated depending on the type of resection of the tracheal bifurcation.

Results. The complication rate was 46.1% in the surgical group. In the CRT group complications developed in 13 (43.3%) patients. The overall 1-, 3-, 5-year survival rate in the group of patients with surgical treatment was 56.92, 31.7 and 26.1%, respectively. The median overall survival was 14.5 months. Indicators of 1-, 3-, and 5-year survival in the group of patients who underwent radical CRT were 31.6, 24.4, 16.2%.

Key words: locally advanced lung cancer, pneumonectomy with resection of the tracheal bifurcation, circular resection of the tracheal bifurcation, radical chemo-radiation therapy.

For citation: Dadyev I.A., Davydov M.M., Shogenov M.S. et al. Non-small cell lung cancer with the tracheal bifurcation involvement. Carinal pneumonectomy or chemo-radiation therapy? Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 32–35. DOI: 10.26442/18151434. 2018.4.180161

Введение

Рак легкого занимает лидирующее место по показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями. В мире в течение одного года впервые выявляется примерно 1,8 млн случаев рака легкого, при этом погибают от него более 1,59 млн человек в год (19,4% всех смертей от рака и около 3% общей смертности) [1]. В 2016 г. в России в структуре смертности доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,6% (295 729 случаев), из них наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%). Каждая 5-я злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,1%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей почти в 5 раз ниже (4,2%) [2].

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения пневмонэктомии с резекцией трахеи у больных мелкоочаговым раком легкого (НМРЛ) с распространением опухоли на бифуркацию трахеи и поражением лимфатических узлов средостения. В связи с этим мы хотим проанализировать накопленный опыт НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения данной категории больных и сравнить эффективность альтернативной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Материалы и методы

В проведенном клиническом сравнительном нерандомизированном ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения больных операбельным местно-распространенным НМРЛ с поражением бифуркации трахеи после хирургического и самостоятельного химиолучевого лечения. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы: основная – получившие хирургический компонент в составе комбинированного либо самостоятельного вариантов лечения (n=65); контрольная группа – пациенты после консервативного лечения (n=30).

Трахеобронхиальный анастомоз у всех больных формировался по методике М.И.Давыдова. После формирования анастомоза линия шва дополнительно циркулярно укрывалась перикардиальным жировым лоскутом на питающей ножке.

Группы пациентов были однородными, статистически достоверных различий по полу, возрасту и индексу массы тела не получено. Медиана возраста в группе больных хирургического лечения составила 54,87 года (отношение шансов – ОШ 54,36, 95% доверительный интервал – ДИ 52,12–57,61), в группе ХЛТ – 65 лет (ОШ 64,77, 95% ДИ 61,92–65,61). Курящими в основной группе оказались 54 (83%) пациента, в контрольной – 27 (90%).

Бессимптомное течение заболевания отмечено у 12,3% в основной группе и 10% – в контрольной. Ведущей жалобой в обеих группах были кашель (продуктивный, сухой или с прожилками крови) и одышка при физической нагрузке. Клиническая манифестация процесса с типичными симптомами пневмонии – продуктивный кашель, повышение температуры тела, одышка, потливость, слабость – отмечалась у 32,3% в группе хирургического лечения и 46,6% – в группе ХЛТ.

Неоадьювантная терапия проводилась у 9 (13,8%) человек. Использовались платиносодержащие дуплеты (цисплатин + Гемзар – 1; цисплатин + доцетаксел – 1; цисплатин + паклитаксел – 3; карбоплатин + паклитаксел – 2). Количество курсов – от 2 до 6. Одному пациенту выполнялась монокимиотерапия циклофосфаном (7,7%), на фоне проводимого лечения отмечается прогрессирование заболевания – рост первичной опухоли, проведено 2 курса цисплатин + этопозид + 5-фторурацил с положительной динамикой, что позволило провести хирургический этап. Неоадьювантная таргетная терапия (Тарцева) осуществлялась у одного пациента. Объективный клинический ответ по данным контрольного обследования получен в 88%.

В группе ХЛТ 28 (93,3%) больных получали одновременную ХЛТ. В последовательном варианте ХЛТ проведена 2 пациентам в связи со сниженным функциональным статусом больных. Суммарная очаговая доза (СОД) 60 Гр была у 13 (43,3%) пациентов, 62 Гр – 8 (26,6%), 64 Гр – 8 (26,6%) и

66 Гр – 1 (3,3%). Лучевая терапия выполнялась на фоне введения препаратов паклитаксел + цисплатин у 11 (36,7%) человек, паклитаксел + карбоплатин – 7 (23,3%), этопозид + цисплатин – 4 (13,3%), этопозид + карбоплатин – 3 (10%), пеметрексед + карбоплатин – 5 (16,7%).

Функциональный статус пациентов оценивался по шкале ASA и ECOG (табл. 1).

Ни в основной, ни в контрольной группе не оказалось пациентов без различных сопутствующих патологий, а значимая часть больных имела несколько сопутствующих заболеваний.

Чаще всего выявлялись различные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В группе хирургического лечения наиболее частой патологией были ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (46,1%), атеросклероз (47,69%), хронический бронхит (67,7%). В группе ХЛТ наиболее часто диагностировались ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (30%), артериальная гипертония (40%), болезни органов дыхания (эмфизема легких, хронический бронхит и пневмоклероз по 43–46%).

Гистологическая принадлежность опухоли легкого была представлена: аденокарциномой в 15,4% случаях в группе хирургического лечения и 43,3% в группе ХЛТ; плоскоклеточный рак диагностирован в 72,3% в группе больных, подвергнутых хирургическому лечению, и 56,7% в группе самостоятельной ХЛТ. В основной группе аденокистозный и диморфный рак были представлены в 4,6 и 7,6% соответственно. В контрольной группе данные гистологические типы не были представлены. По степени дифференцировки высокодифференцированный рак был выявлен в 15,4% случаев в основной группе и 43,3% в группе ХЛТ. Умеренно-дифференцированный рак в группе хирургического лечения встречался в 57%, в контрольной группе – в 40%. Опухоли G3 в группе пневмонэктомии встречались в 27,7% случаев, в контрольной – 16,6%. Осложненное течение опухолевого процесса (распад опухоли, обильное кровохарканье), которое послужило поводом к хирургическому вмешательству в основной группе, встречалось у 5 (7,6%) пациентов, в контрольной группе таких больных не было. Прорастание в соседние органы и/или анатомические структуры в хирургической группе встречалось в 21 (32,3%) случае, в контрольной группе – в 3 (10%).

Статистической разницы между группами по характеристике опухолевого процесса не выявлено. Группы были сравнимы по гистологии, степени дифференцировки опухоли, стадиям и осложнениям опухолевого процесса.

Результаты

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе хирургического лечения составила 42,75 дня (ОШ 39,73, 95% ДИ 36,85–48,66), среднее количество дней после операции составило 21,97 (ОШ 18,47, 95% ДИ 16,48–27,46). Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе ХЛТ – 60,52 дня (ОШ 58,73, 95% ДИ 56,85–67,66).

Пациенты с N0 статусом составили в группе хирургического лечения 49,2%, N1 – 27,7%, N2 – 12,3% и N3 – 4,6%

Таблица 1. Оценка функционального статуса перед операцией

Таблица 1. Оценка функционального статуса перед операцией					
	Хирургическое лечение		ХЛТ		p^*
	абс.	%	абс.	%	
ASA (класс)					
I	0	0	2	6,6	$p=0,13$
II	19	29,2	9	30	
III	43	66,1	14	46,6	
IV	3	4,8	5	16,6	
ECOG					
0	28	43	15	50	$p=0,25$
1	35	53,8	13	43,3	
2	2	3	2	6,6	
*Расчет p производился при помощи теста Пирсона.					

Таблица 2. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи у больных НМРЛ (Т3-4)

Авторы, год публикации	Число больных	Операционные осложнения	Операционная смертность	Пятилетняя выживаемость, %
J.Mitchell и соавт., 2001 [2]	60	46	20	42
T.Rice и соавт., 2002 [3]	312	н/д	19,1	19,2
F.Detterbeck и соавт., 2003 [4]	327	н/д	18	26,0
M.Perrot и соавт., 2005 [5]	119	47,1	7,6	44
G.Roviaro и соавт., 2006 [6]	53	25	8	33,4
B.Yildizeli и соавт., 2008 [7]	92	42,4	6,5	42,5
F.Rea и соавт., 2008 [8]	49	27	6	27,5
F.Eichhorn и соавт., 2013 [9]	64	41	3	31
Е.В.Левченко и соавт., 2016 [10, 11]	82	31,7	10,9	27,2
P.Macchiarini и соавт., 2006 [12]	34	16	2	51

(у пациентов с отдаленными метастазами статус N не учитывался). В группе ХЛТ пациенты с N0 статусом составили 30%, N1 – 33,3%, N2 – 23,3% и N3 – 13,3%.

Адьювантная терапия проводилась 28 (43%) больным. Адьювантная химиотерапия платиносодержащими дуплетами осуществлялась в 11 (16,9%) случаях: цисплатин-базовая комбинация проводилась у 3 (23%) пациентов; карбоплатин-базовая – у 8 (69,2%).

В 5 (7,7%) случаях выполнялась адьювантная ХЛТ в послеоперационном режиме и в 12 (18,5%) – адьювантная лучевая терапия [разовая очаговая доза – 2 Гр, СОД – 44 Гр (n-2), 46 Гр (n-3), 50 Гр (n-3), 52 Гр (n-2), 56 Гр (n-2)].

Полнота резекции R0 составила 60 (92,3%) случаев, R1-резекция у 2 (3,07%) больных и R2 – 3 (4,6%) пациента.

Комбинированную резекцию соседних органов и анатомических структур выполнили в 21 (32,3%) случае.

Резекция 2 органов/анатомических структур выполнена у 9 пациентов, резекция 3 и более органов и структур – у 3 больных.

Осложнения и летальность

Терапевтические осложнения развились у 18 (27,7%) больных из 65 хирургической группы. Хирургические осложнения диагностированы у 12 (18,5%) человек. Анализ показал, что ведущее место в структуре терапевтических осложнений заняли проблемы со стороны дыхательной системы – пневмония и гнойный трахеобронхит, острый респираторный дистресс-синдром. В контрольной группе осложнения развились у 13 (43,3%) больных из 30. Самыми частыми осложнениями были лучевой эзофагит в 23,3% и гематологическая токсичность в 20%. Послеоперационная летальность составила 9,2%.

Выживаемость

В группе больных местно-распространенным НМРЛ 5-летняя выживаемость составила 26,1%. Медиана общей выживаемости – 14,5 мес. В группе хирургического лечения 1- и 3-летняя выживаемость составила 56,92 и 31,7% соответственно, показатели 10-летней выживаемости – 13,8%. В группе нерадикальных операций и у пациентов с N3 не было достигнуто 5-летней выживаемости. У пациентов с множественным поражением лимфоузлов N2 также не было зарегистрировано случаев 5-летней выживаемости.

Среди больных с N2 статусом (n-8) показатели 1-летней выживаемости достигли 50%, 2-летняя выживаемость зарегистрирована всего у 1 пациента – 12,5%. Медиана продолжительности жизни составила 10 мес. У пациентов с N3 (n-3) 1-летняя выживаемость – 66,6%, ни один пациент не пережил порог в 16 мес. В группе M1 (n-4) медиана выживаемости составила 2 мес. Максимальная продолжительность жизни 10 мес. В группе нерадикально оперированных больных при резекции R2 (n-3) ни один пациент не пережил 12 мес. Среди больных, перенесших R1-резекцию (n-2), в одном случае (T4N0M0) после адьювантной лучевой терапии пациентка прожила 127 мес. Среди получивших неоадьювантную лекарственную терапию (n-9) показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 66,6, 33,3 и 22,2%

соответственно. Минимальная продолжительность жизни – 6 мес, максимальная – 158. Медиана продолжительности жизни – 16 мес. Среди пациентов, получивших адьювантную химиотерапию (n-11), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 72,7, 45,4 и 27,2% соответственно. Минимальная продолжительность жизни – 1 мес, максимальная – 108. Медиана продолжительности жизни – 26 мес ($p<0,05$). Среди пациентов, получивших адьювантную лучевую терапию (n-12), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 58,3, 16,6 и 16,6% соответственно. Минимальная продолжительность жизни – 2 мес, максимальная – 127. Медиана продолжительности жизни – 13 мес. Среди пациентов, получивших адьювантную ХЛТ (n-5), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 80, 20 и 20% соответственно. Минимальная продолжительность жизни – 7 мес, максимальная – 87. Медиана продолжительности жизни – 20 мес. Разница оказалась статистически недостоверной.

В контрольной группе показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 31,6, 24,4 и 16,2% соответственно. Медиана продолжительности жизни – 16 мес. У пациентов с N0 (n-9) показатели 5-летней выживаемости составили 22,2%, медиана продолжительности жизни – 13,6 мес. У больных с N1 статусом (n-10) показатели 5-летней выживаемости достигли 20%, медиана продолжительности жизни – 10 мес. У пациентов с N2 (n-7) 5-летняя выживаемость составила 14,2%, медиана продолжительности жизни – 10,3 мес. У пациентов с N3 (n-4) порога 5-летней выживаемости не достиг ни один пациент, медиана продолжительности жизни – 6,3 мес. Максимальная продолжительность жизни достигала 36 мес (n-1).

Обсуждение

Результаты лечения больных с опухолевым поражением бифуркации трахеи остаются неудовлетворительными, несмотря на достигнутые успехи, результаты лечения редко достигают уровня 5-летней выживаемости больше 40%, что, несомненно, делает вопрос об оптимизации путей лечения данной когорты пациентов очень актуальным, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в литературе (табл. 2).

Большой процент послеоперационных осложнений и летальности диктует необходимость искать альтернативные методы лечения больных с опухолевым поражением карины. Есть исследования, которые показывают хорошие показатели 5-летней выживаемости порядка 25%, однако у них имеется недостаток – низкий процент морфологической верификации лимфатических узлов не более чем 50%. Как, например, в работе T.Benjamin и соавт. (2011 г.), где были опубликованы результаты американского ретроспективного исследования 144 больных местно-распространенным НМРЛ IIIB стадии (N2), которым проводилась самостоятельная ХЛТ, медиана выживаемости составила 20,4%, 3-летняя выживаемость – 32,1%, летальность – 4% [13], морфологическая верификация лимфатических узлов была выполнена лишь у 34% больных.

Рабочие группы клинических исследований Национального института рака (NCI), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Southwest Oncology Group (SWOG) выделили несколько групп прогноза больных местно-распростра-

ненным НМРЛ на основании прогностических факторов: индекса по шкале Карновского менее 80, потери массы тела до начала лечения более 8%, возраста старше 70 лет, стадии заболевания, уровня гемоглобина [14]. Группы плохого прогноза хуже справляются с одномоментной ХЛТ. В ходе исследований II фазы (SWOG) в группе пациентов плохого прогноза были получены неутешительные результаты, средняя выживаемость без прогрессирования составила 6,0 мес, а средняя продолжительность жизни 10,2 мес [15]. В исследовании A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) были получены более обнадеживающие результаты – 13,4 и 19,0 мес соответственно [16]. Использование параллельной ХЛТ характеризуется лучшими результатами по сравнению с последовательным проведением химио- и лучевой терапии, но отмечается большое количество осложнений (лучевой эзофагит 3–4-й степени, пневмонит), что не дает провести лечение в полном объеме [17]. Разработка новых методов остается перспективной задачей современной онкологии. Недельное проведение ХЛТ (СОД 1,8–2,0 Гр на фоне потенцирования платиносодержащим дуплетом) с 21-дневным интервалом до СОД 60–66 Гр позволяет до-

биться схожих эффектов, при этом не имеет таких побочных результатов [13, 18].

По данным многих авторов, местно-распространенный рак легкого, в частности Т3–4 с непосредственным распространением опухоли на бифуркацию трахеи, при наличии N⁺ является показанием к выполнению пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи, что обеспечивает необходимый радикализм вмешательства и показывает приемлемые непосредственные и отдаленные результаты [1–12]. Наличие у больного местно-распространенным раком легкого осложненного течения заболевания, в связи с которым невозможно проведение консервативной терапии – абсцесс легкого, длительный ателектаз, распад опухоли, кровохарканье, также является показанием к хирургическому вмешательству в радикальном объеме при условиях функциональной переносимости.

Противопоказаниями к пневмонэктомии являются функциональная непереносимость операции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 50% и максимальная вентиляция менее 50%) [19, 20], отказ пациента. Наличие N2–3 не является абсолютным противопоказанием, но достоверно уменьшает выживаемость [9, 21].

Литература/References

1. Дадыев И.А., Давыдов М.М., Чекини А.К. и др. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных мелкоклеточным раком легкого (обзор литературы). *Сиб. онкол. журн.* 2018; 17 (5): 94–105. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105 / Dadyev IA, Davydov MM, Chekini AK. *in dr. Rezeksiiia bifurkatsii trakhei v lechenii bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo (obzor literatury). Sib. onkol. zhurn.* 2018; 17 (5): 94–105. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105 [in Russian]
2. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 12–4, 65–71.
3. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E et al. Radical resections for T4 lung cancer. *Clin North Am* 2002; 82 (3): 573–87.
4. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. American College of Physicians. Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1): 244S–258S.
5. Perrot M, Fadel E, Mercier O et al. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *Gen Thorac Surg* 2006; 131 (1): 81–9.
6. Roviato G, Vergani C, Maciocco M et al. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer* 2006; 52 (1): 105–10.
7. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E et al. Results of Primary Surgery With T4 Non-Small Cell Lung Cancer During a 25-Year Period in a Single Center: The Benefit Is Worth the Risk. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (4): 1065–75.
8. Rea F, Marulli G, Schiavon M et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution. *Lung Cancer* 2008; 61: 202–8.
9. Sanli M, Arslan E, Isik AF et al. Carinal sleeve pneumonectomy for lung cancer. *Acta Chir Belg* 2013; 113 (4): 258–62.
10. Левченко Е.В., Ергян С.М., Шутков В.А., Барчук А.С. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов. *Хирургия.* 2016; 1. Вып. 2. DOI: 10.17116/birurgia20161216-2233 / Levchenko EV, Ergnjan SM, Shutov VA, Barcbuk AS. *Khirurgicheskie vmeshatel'stva s tsirkuliarnoi rezeksiei bifurkatsii trakhei pri lechenii bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami bronkhov. Khirurgiya.* 2016; 1. Vyp. 2. DOI: 10.17116/birurgia20161216-2233 [in Russian]
11. Левченко Н.Е. Совершенствование бронхопластических вмешательств в хирургии злокачественных новообразований легкого. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. / Levchenko NE. *Sovershenstvovanie bronkhoplasticheskikh vmeshatel'stv v khirurgii zlokachestvennykh novoobrazovaniy legkogo. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.*, 2016. / Levchenko NE. *Sovershenstvovanie bronkhoplasticheskikh vmeshatel'stv v khirurgii zlokachestvennykh novoobrazovaniy legkogo. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.*, 2016. [in Russian]
12. Macchiarini P, Altmayr M, Go T et al. Hannover Interdisciplinary Intrathoracic Tumor Task Force Group. Technical innovations of carinal resection for nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82 (6): 1989–97; discussion 1997.
13. Gielda BT, Marsh JC, Zsag TW et al. Split-Course Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Single-Institution Experience of 144 Patients. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (6).
14. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1475–82.
15. Davies AM, Chansky K, Lau DHM et al. Phase II study of consolidation paclitaxel after concurrent chemoradiation in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5242–6.
16. Ready N, Jänne PA, Bogart J et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1382–90.
17. Кузьмин И.В., Харченко В.П., Гуревич Л.А. и др. Лучевой пневмонит и пневмофиброз после комбинированного органосохраняющего лечения больных раком легкого. *Рос. онкол. журн.* 1998; 4: 43–8. / Kuz'min IV, Kharchenko VP, Gurevich LA. *in dr. Luchevoi pnevmonit i pnevmofibroza posle kombinirovannogo organosokhranayushchego lecheniia bol'nykh rakom legkogo. Ros. onkol. zhurn.* 1998; 4: 43–8. [in Russian]
18. Saunders MI, Dische S, Barrett A et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 1999; 52: 137–48.
19. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 999–1003.
20. Varela G, Brunelli A, Rocco G et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 644–8.
21. Galetta D, Spaggiari L. Early and Long-Term Results of Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Lung Cancer After Induction Therapy. *Ann Thorac Surg* 2018; 105 (4): 1017–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.052

Сведения об авторах

Дадыев Ислам Артурович – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: islamik_07@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Шогенов Мурат Сергеевич – врач-онколог, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Ибраев Максат Асанович – врач-онколог, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Филатов Антон Александрович – врач-хирург, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого: непосредственные и отдаленные результаты

И.А.Дадыев^{✉1,2}, М.М.Давыдов¹, А.Г.Абдуллаев¹, И.О.Кулик¹, З.А.Амбалова¹, П.И.Ахмедов¹, А.Ю.Анохин¹, Б.М.Карашева²

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

✉islamik_07@mail.ru

Цель исследования – сравнение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи, которым выполнялась пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, в зависимости от выполненного варианта резекции.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование с выделением следующих групп пациентов: больные, которым выполнена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, – 47 человек; больные, которым выполнена пневмонэктомия с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи, – 18 человек. Оценка эффективности непосредственных и отдаленных результатов проводилась методом статистической обработки при помощи программы Statistic 6.0. Проведен анализ случай–контроль с сопоставлением исследуемых групп. Проведена оценка времени операции, интра- и послеоперационных осложнений в зависимости от типа выполненной резекции бифуркации трахеи.

Результаты. Частота терапевтических осложнений составила 27,7%, хирургических – 18,5%. Послеоперационная летальность составила 8,5% в группе циркулярных резекций и 11,1% – в группе пациентов, перенесших краевую или клиновидную резекцию. Показатели 5-летней общей выживаемости в группе краевой и клиновидной резекции бифуркации трахеи составили 11,1%, а в группе циркулярной – 32,6%.

Ключевые слова: местно-распространенный рак легкого, пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, циркулярная резекция бифуркации трахеи, краевая резекция бифуркации трахеи, клиновидная резекция бифуркации трахеи.

Для цитирования: Дадыев И.А., Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г. и др. Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого: непосредственные и отдаленные результаты. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 36–40. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180152

Journal Article

Pneumonectomy with carinal resection in patients with non-small cell lung cancer: short and long-term results

I.A.Dadyev^{✉1,2}, M.M.Davydov¹, A.G.Abdullaev¹, I.O.Kulik¹, Z.A.Ambalova¹, P.I.Akhmedov¹, A.Yu.Anokhin¹, B.M.Karasheva²

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

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉islamik_07@mail.ru

Abstract

Objective. With to compare short- and long-term treatment outcomes of different carinal resection techniques in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and carina involvement.

Materials and methods. We performed retrospective nonrandomized clinical trial with following groups of patients: patients underwent pneumonectomy with sleeve carinal resection (47 patients); patients underwent pneumonectomy with marginal and wedge carinal resection (18 patients). Statistical analysis was made using Statistic 6.0 program. Case-control analysis of the both groups was performed to evaluate short- and long-term treatment outcomes of different carinal resection techniques in patients with NSCLC and carina involvement.

Results. Frequency of non-surgical and surgical complications was 27.7% and 18.5% correspondingly. Postoperative mortality was 8.5% in sleeve carinal resection group and 11.1% in marginal and wedge carinal resection group. Five-year survival rates were 32.6% in sleeve carinal resection group and 11.1% in marginal wedge carinal resection group.

Key words: locally advanced lung cancer, sleeve carinal pneumonectomy, carinal resection, marginal carinal resection, wedge carinal resection.

For citation: Dadyev I.A., Davydov M.M., Abdullaev A.G. et al. Pneumonectomy with carinal resection in patients with non-small cell lung cancer: short and long-term results. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 36–40. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180152

Введение

В России в 2017 г. впервые выявлены 56 545 больных с диагнозом «рак легкого». Из них с I–II стадиями было 29,4%, III стадией – 27,9%, IV стадией – 40,8%. Средний возраст заболевших составил 65,6 года [2]. Только 10–20% вновь заболевших немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) могут быть прооперированы, из них радикальная операция возможна не более чем у 70–80% больных [2, 6–10]. Остается высокой доля пациентов с местно-распространенным процессом (T4). Хирургический метод лечения в составе комбинированной терапии остается основным, позволяющим достичь долгосрочной выживаемости, что диктует необходимость оптимизации показаний при выборе тактики лечения этой группы пациентов. Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи редко выполняется в клинической практике ввиду технической сложности и травматичности оперативного вмешательства. Опыт выполнения данной операции в литературе ограничен описаниями отдельных серий клинических наблюдений, а преимущества и недостатки разных ее модификаций, в зависимости от типа выполненной резекции, до сих пор не изучены (поиск проводился в Embase, Medline, Cochrane, Ovid, Elibrary, PubMed, интервал 2005–2017 гг.).

Материалы и методы

В проведенном клиническом сравнительном нерандомизированном ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения больных операбельным местно-распространенным НМРЛ II, III, IV стадий (T2–4N0–2M0–1) после хирургического лечения. Стадирование опухоли выполнялось по системе TNM, согласно требованиям Международного противоракового союза (UICC, 7-е издание от 2010 г.). Все больные были последовательно пролечены в хирургическом торакальном отделении торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в период с 2000 по 2016 г. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от вида выполненной резекции бифуркации трахеи (краевая, клиновидная, циркулярная). В связи с небольшой выборкой, составляющей краевую и клиновидную резекции, а также схожестью анестезиологического и хирургического пособий мы объединили их в одну группу – 18 человек. Вторая группа, пациенты, которым выполнялась пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, – 47 человек. Центральное расположение опухоли отмечалось у 97% больных. В 87% случаев опухоль локализовалась в верхней доле справа или слева. Пневмонэктомия справа выполнялась в 97% случаев (63 пациента) и лишь в 3% – слева (2 пациента).

Всем пациентам выполнялась мультимодальная комбинированная анестезия (сочетание грудной эпидуральной аналгезии с глубоким ингаляционным наркозом на основе современных препаратов – севофлуран, десфлуран, данная методика запатентована НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина как медтехнология и подробно описана в 2010 г.).

Операционным доступом была переднебоковая торакотомия справа в V межреберье, при опухолевом поражении правого легкого. Мы считаем, что этот доступ обеспечивает хорошую визуализацию всех нужных структур средостения и позволяет хирургу свободно совершать все надлежащие манипуляции. При опухолевом поражении слева методом выбора была полная продольная стернотомия. Этот доступ позволяет производить манипуляции на структурах корня левого легкого, но при этом избавляет от неудобств, связанных с формированием трахеобронхиального анастомоза.

После ревизии выполнялись стандартная мобилизация структур корня легкого и перевязка легочных сосудов. Во всех случаях осуществлялась систематическая лимфодиссекция, жировая клетчатка с лимфатическими узлами смещалась к препарату и удалялась с легким единым блоком. Производилась мобилизация дистальной части трахеи и проксимальных отделов главных бронхов, при мобилизации сохранялись иннервация и кровоснабжение участка планируемого трахеобронхиального анастомоза, не в ущерб основным онкологическим принципам. Трахеобронхиальный анастомоз формировался по методике М.И.Давыдова (см. рисунок):



- I этап. Сопоставление анастомозируемых концов хрящей бронхов двумя отдельными лигатурами, проводимыми через межхрящевые пространства у концов хрящей, без завязывания (лигатуры №1 и 2).
- II этап. Соединение мембранозных частей бронхов отдельным непрерывным швом (лигатура №3).
- III этап. Завязывание лигатур; сначала – лигатур №1 и 2, анастомозирующих концы хрящей, затем – этих (уже завязанных) лигатур с концами лигатуры, соединяющей мембранозные части бронхов.
- IV этап. Сопоставление хрящевых частей бронхов отдельными лигатурами (№4).
- V этап. Завязывание лигатур, сопоставляющих хрящевые части бронхов, с последующим укрытием зоны анастомоза лоскутом медиастинальной плевры.

Пациентам выполнялась циркулярная резекция бифуркации трахеи и в случаях больших краевых либо клиновидных резекций после разобщения основных воздухоносных путей и во время формирования анастомоза проводилась высокочастотная вентиляция легких с частотой 100–120 в минуту и рабочим давлением 0,5–2 атмосферы.

После формирования анастомоза линия шва дополнительно циркулярно укрывалась перикардиальным жировым лоскутом на питающей ножке.

Группы пациентов были однородными, статистически достоверных различий по полу, возрасту и индексу массы тела не получено. Медиана возраста в группе пациентов с краевой и клиновидной резекцией составила 53,28 года (отношение шансов – ОШ 54,00, 95% доверительный интервал – ДИ 49,48–57,08), в группе циркулярной резекции – 55,23 года (ОШ 55,85, 95% ДИ 53,11–57,75). Средний возраст пациентов, получивших хирургическое лечение, составил 54,87 года, что меньше среднего возраста выявления рака легких в нашей стране.

Время между проявлением первых симптомов, обращением за медицинской помощью и установлением диагноза составило от 1 мес до 4–5 лет. Бессимптомное течение заболевания отмечено у 12,3%.

Неoadъювантная терапия проводилась у 9 (13,8%) пациентов. Использовались платиносодержащие дуплеты. Количество курсов было от 2 до 6. Неoadъювантная таргетная терапия (Тарцева) проводилась у 1 пациента. Объективный клинический ответ по данным контрольного обследования получен в 85%.

Функциональный статус пациентов оценивался по шкале ASA (American Society of Anaesthetists) и ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); табл. 1.

По критериям ASA II класс был у 19 (29,2%) пациентов; III – у 43 (66,1%); IV – у 3 (4,8%).

По шкале ECOG 0 баллов имели 28 (43%) пациентов. Состояние ECOG 1 отмечалось всего у 54% пациентов, ECOG 2 – всего у 3%.

У всех пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания. Чаще всего были выявлены разные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что, вероятнее всего, связано с возрастом большинства пациентов. Наиболее частой патологией были ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (46,1%), атеросклероз (47,69%), хронический бронхит (67,7%). Большинство сопутствующих патологий были компенсированы на амбулаторном этапе или во время предоперационной подготовки в стационаре.

Гистологическая принадлежность опухоли легкого была представлена аденокарциномой в 15,4%; плоскоклеточный рак был диагностирован в 72,3%. Аденокистозный и диморф-

Таблица 1. Оценка функционального статуса перед операцией				
	Краевая и клиновидная резекция*		Циркулярная резекция*	
	абс.	%	абс.	%
ASA, класс				
I	0	0	0	0
II	5	27,7	14	29,8
III	13	72,3	30	63,6
IV	0		3 (6,6%)	
ECOG				
0	12	66,7	16	34
1	6	33,3	29	61,7
2	0	0	2	4,3
*Процент рассчитан отдельно для каждой группы.				

ный рак были представлены в 4,6 и 7,6% соответственно. По степени дифференцировки высокодифференцированный рак был выявлен в 15,4% случаев. Умеренно-дифференцированный рак встречался в 57%. Опухоли G3 встречались в 27,7% случаев. Осложненное течение опухолевого процесса (распад опухоли, обильное кровохаркание), которое послужило поводом к хирургическому вмешательству, встречалось у 5 (7,6%) пациентов, 4 из которых были с IV стадией процесса. Прорастание в соседние органы и/или анатомические структуры встречалось в 32,3% (21 пациент).

Статистической разницы между группами по характеристике опухолевого процесса выявлено не было. Группы были сравнимы по гистологии, степени дифференцировки опухоли, стадиям и осложнениям опухолевого процесса.

Результаты

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе хирургического лечения составила 42,75 дня (ОШ 39,73, 95% ДИ 36,85–48,66), среднее число дней после операции составило 21,97 (ОШ 18,47, 95% ДИ 16,48–27,46). Для пациентов, перенесших краевую и клиновидную резекции, число койко-дней составило 43,88 (ОШ 42,04, 95% ДИ 33,59–54,18), а для пациентов после циркулярной резекции – 42,31 (ОШ 38,84, 95% ДИ 34,79–49,84).

После получения результатов гистологического исследования мы выполнили рестадирирование процесса. IIв стадия pT3N0 была установлена 3 пациентам (4,6% – 2 пациента в группе циркулярной резекции и 1 в группе краевой или клиновидной резекции), по данным клинического стадирования было 5 (7,7%) пациентов. Стадия IIIа: pT3N1 у 3 пациентов (4,6% – 1 пациент в группе циркулярной резекции и 2 пациента в группе краевой или клиновидной резекции) вместо 2 (3%); пациентов pT3N2 после операции выявлено не было, клиническая стадия cT3N2 была у 1 (1,5%) пациента; pT4N0 установлена у 29 пациентов (44,6% – 21 пациент из группы циркулярной резекции и 8 пациентов из группы краевой или клиновидной резекции) вместо 33 (50,7%); pT4N1 – у 15 пациентов (11 пациентов из группы циркулярной резекции и 4 пациентов из группы краевой или клиновидной резекции), cT4N1 была у 14 (23% вместо 21,5%). Стадия IIIв pT4N2 установлена у 7 пациентов (6 пациентов из группы циркулярной резекции и 1 пациент из группы краевой или клиновидной резекции) против 5 в группе клинического стадирования (10,8 и 7,7% соответственно). Пациентов с поражением N3 лимфатического коллектора оказалось 3 (4,6%) после рестадирирования (2 пациента из группы циркулярной резекции и 1 пациент после краевой или клиновидной резекции), клинически поражение лимфатических узлов порядка N3 диагностировано не было. У 4 пациентов выявлена IV стадия процесса (3 пациента из группы циркулярной резекции и 1 пациент после краевой или клиновидной резекции).

Таким образом, пациенты с N0 статусом составили в группе хирургического лечения 49,2%, N1 – 27,7%, N2 – 12,3% и N3 – 4,6% (у пациентов с отдаленными метастазами статус N не учитывался).

Адьювантная терапия проводилась у 28 (43%) больных. Адьювантная химиотерапия платиносодержащими дуплетами проводилась в 11 (16,9%) случаях: цисплатин-базовая комбинация проводилась у 3 (23%) пациентов; карбоплатин-базовая – у 8 (69,2%) больных.

В 5 (7,7%) случаях проводилась адьювантная химиолучевая терапия в последовательном режиме, и в 12 (18,5%) случаях проводилась адьювантная лучевая терапия [разовая очаговая доза – РОД – 2 Гр, суммарная очаговая доза – СОД – 44 Гр (n-2), 46 Гр (n-3), 50 Гр (n-3), 52 Гр (n-2), 56 Гр (n-2)].

Минимальный размер опухолевого узла в удаленном препарате составил 2,0×1,5 см. Максимальный опухолевый узел был представлен солидным компонентом 9,0×12,0 см. Полнота R0-резекции составила 60 (92,3%) случаев, R1-резекция у 2 больных (оба пациента группы краевой или клиновидной резекции, 3,07%) и R2 – у 3 пациентов (2 пациента группы краевой или клиновидной резекции и 1 пациент в группе циркулярной резекции, 4,6%). Один пациент из нерадикально прооперированных умер в ближайшем послеоперационном периоде, остальные прошли курс адьювантной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД в 2 случаях составила 50 Гр, в 2 других – 52 Гр.

Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 15,15 (ОШ 14,49, 95% ДИ 13,25–17,05), минимальное количество – 3, максимальное – 47. Среднее число пораженных лимфатических узлов – 2,69 (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,82–3,56). У 8 (12,3%) пациентов отмечается вращение первичной опухоли в лимфатические узлы корня легкого.

Комбинированную резекцию соседних органов и анатомических структур выполнили в 21 (32,3%) случае.

Чаще всего резекция соседних органов носила сочетанный характер. Самой распространенной комбинацией была пневмонэктомия с резекцией перикарда и верхней полой вены – у 9 (13,8%) пациентов.

Резекция 2 органов/анатомических структур выполнена у 9 пациентов, резекция 3 и более органов и структур выполнена у 3 пациентов. Частота резекции соседних анатомических структур и органов приведена в табл. 2.

В группе циркулярной резекции среднее время операции было 168,72 мин (ОШ 164,79, 95% ДИ 156,96–181,95). Время высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ) составило 27,66 мин. Максимальное время ВЧ ИВЛ – 80 мин, минимальное – 8 мин (ОШ 27,12, 95% ДИ 23,89–31,44). Средняя кровопотеря составляла 1146,96 мл; минимально – 300 мл, максимально – 5500 мл (ОШ 1045,79, 95% ДИ 896,96–1396,95). Длительность пребывания в отделении реанимации составила 7,52 дня, максимально – 100 дней, минимально – 1 сут (ОШ 4,39, 95% ДИ 2,82–4,84). Если исключить пациента, которому проводилась операция типа Лююиса в связи с массивным вращением в пищеводе, то средняя длительность пребывания в реанимации составляла 5,47 (ОШ 4,16, 95% ДИ 3,01–7,92). Среднее число койко-дней, проведенных после операции, составило 23,17, максимально – 152 дня (симультантная пневмонэктомия и субтотальная резекция пищевода с пластикой широкого желудочным стеблем), минимально – 8 (ОШ 18,79, 95% ДИ 15,81–30,52).

В группе больных, которым выполнялись краевые и клиновидные резекции, среднее время операции составило 163,33 мин (ОШ 162,87, 95% ДИ 140,91–185,35). Время ВЧ ИВЛ составило 29,11 мин. Максимальное время ВЧ ИВЛ – 40 мин, минимальное – 13 мин (ОШ 39,38, 95% ДИ 23,84–34,35). Средний объем кровопотери составил 930,55 мл, максимально – 3500 мл, минимально – 100 мл (ОШ 833,95, 95% ДИ 519,49–1341,52), $p=0,002$. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 3,83 дня, максимально – 10 дней, минимально – 2 сут (ОШ 3,59, 95% ДИ 2,82–4,84). Среднее время пребывания в стационаре после операции – 18,83 дня (ОШ 17,59, 95% ДИ 13,03–24,63). Анализируемые показатели статистически не различались ($p>0,05$).

Интраоперационные осложнения

В группе краевых и клиновидных резекций был 1 случай интраоперационной остановки сердечной деятельности. Проводились реанимационные мероприятия, которые ока-

Таблица 2. Частота резекции соседних анатомических структур и органов

Резецируемый орган	Пациенты	
	Абс.	%
Перикард	15	23,07
Верхняя полая вена	13	20
Грудная стенка	2	3,07
Пищевод	3	4,6
Предсердие	3	4,6

зались эффективными, восстановлен самостоятельный ритм. В группе циркулярных резекций интраоперационных осложнений не отмечалось.

Послеоперационные осложнения

Терапевтические. Развились у 18 (27,7%) пациентов: 11 из группы циркулярной резекции бифуркации трахеи (23,4%) и 7 – из группы краевой и клиновидной резекции (38,8%). Разница оказалась статистически недостоверной ($p>0,05$).

Анализ показал, что ведущее место в структуре терапевтических осложнений в группе пациентов с циркулярной резекцией заняли проблемы со стороны дыхательной системы – пневмония и гнойный трахеобронхит, острый респираторный дистресс-синдром. В группе краевой и клиновидной резекции самым частым терапевтическим осложнением стало нарушение работы ритма сердца – мерцательная аритмия.

Хирургические. Диагностированы у 12 (18,5%) больных. Такое грозное осложнение, как несостоятельность швов анастомоза, развилось у 4 больных из группы циркулярной резекции и у 2 пациентов после клиновидной резекции. В 5 случаях это привело к развитию эмпиемы плевры. У 1 пациента после пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и субтотальной резекцией пищевода с одномоментной пластикой широким желудочным стеблем развилась несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза. На 6-е сутки после операции выполнены реторакотомия, формирование эзофаго-, гастростомы. На 45-е сутки – релапаротомия, подготовка толстокишечного трансплантата, реторакотомия, формирование пищеводно-толстокишечного анастомоза. На 53-и сутки отмечается несостоятельность пищеводно-толстокишечного анастомоза. Пациент умер на 152-е сутки после операции от синдрома полиорганной недостаточности, вызванной сепсисом на фоне эмпиемы плевры. Достоверных различий в исследуемых группах по изучаемому признаку также не выявлено ($p>0,05$).

Послеоперационная летальность

В послеоперационном периоде от осложнений умерли 4 (8,5%) больных из группы циркулярной резекции и 2 (11,1%) больных из группы краевой и циркулярной резекции ($p>0,05$).

Выживаемость

В группе больных местно-распространенным НМРЛ 5-летняя выживаемость составила 26,1%. Медиана общей выживаемости – 14,5 мес. Одно- и трехлетняя выживаемость составили 56,92 и 31,7% соответственно, показатели 10-летней выживаемости – 13,8%. В группе нерадикальных операций и у пациентов с N3 не было достигнуто 5-летней выживаемости. У пациентов со множественным поражением лимфоузлов N2 также не было зарегистрировано случаев 5-летней выживаемости.

Показатель общей 1-, 3-, 5-летней выживаемости в группе с циркулярной резекцией составил 66,3, 37,9 и 32,6% соответственно. Медиана общей выживаемости равна 17 мес.

В группе пневмонэктомии с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 38,8, 16,6 и 11,1% соответственно. Медиана выживаемости составила 6,8 мес.

Подгрупповой анализ в группах оперированных пациентов (N2, N3, M, и R+ резекции) показал: среди больных с N2 статусом (n-8) показатели 1-летней выживаемости достигли 50%, 2-летняя выживаемость зарегистрирована всего у 1 пациента – 12,5%. Медиана продолжительности жизни составила 10 мес. У пациентов с N3 (n-3) 1-летняя выживаемость составила 66,6%, ни один пациент не пережил порог в 16 мес. В группе M1 (n-4) медиана выживаемости составила 2 мес, максимальная продолжительность жизни – 10 мес. В группе нерадикально оперированных больных при резекции R2 (n-3) ни один пациент не пережил 12 мес. Среди пациентов, перенесших R1 (n-2)-резекцию, в одном случае (T4N0M0) после адъювантной лучевой терапии пациентка прожила 127 мес. Среди пациентов, получивших неoadъювантную лекарственную терапию (n-9), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 66,6, 33,3 и 22,2% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 6 мес, максимальная – 158 мес. Медиана продолжительности жизни – 16 мес. Среди пациентов, получивших адъювантную химиотерапию (n-11), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 72,7, 45,4 и 27,2% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 1 мес, максимальная – 108 мес. Медиана продолжительности жизни – 26 мес ($p<0,05$). Среди пациентов, получивших адъювантную лучевую терапию (n-12), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 58,3, 16,6 и 16,6% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 2 мес, максимальная – 127 мес. Медиана продолжительности жизни – 13 мес. Среди пациентов, получивших адъювантную химиолучевую терапию (n-5), показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 80, 20 и 20% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 7 мес, максимальная – 87 мес. Медиана продолжительности жизни – 20 мес. Разница оказалась статистически недостоверной.

Выводы

Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи сопровождается меньшим количеством осложнений, низкой частотой нерадикальных резекций, лучшими показателями общей 5-летней выживаемости при равной частоте послеоперационной летальности.

Обсуждение

Учитывая распространенный характер заболевания и анатомическую близость структур средостения, больные местно-распространенным раком легкого (T4) представляют значительную опасность для хирургов. Большое количество послеоперационных осложнений, порядка 25–51%, и высокий уровень периоперационной летальности – до 20% – ставят под сомнение целесообразность выполнения подобных операций, однако при радикально выполненной операции такие пациенты имеют общую 5-летнюю выживаемость 30–50%, что, несомненно, делает вопрос о том, кому и когда показаны эти операции, очень актуальным до сих пор [3–16]. Резекция смежных структур не вызывает дополнительных осложнений и не влияет статистически значимо на послеоперационную летальность. Общая 5-летняя выживаемость достигла 27–40% [3–7]. При многофакторном анализе достоверно влияли на продолжительность жизни N статус опухоли, радикальность резекции.

В 2018 г. в Милане D.Galetta и соавт. опубликовали результаты лечения 32 больных [17]. Летальность равнялась 40,9% против 40% в группах с индукционной терапией (ИТ) и без ИТ ($p<0,62$). Общая 5-летняя выживаемость достигла 30,3%, 5-летняя выживаемость в группе ИТ – 15,6% по сравнению с 60% для группы без ИТ ($p=0,03$, авторы связывают полученные результаты с изначально благоприятным прогнозом у пациентов без ИТ). Частота рецидивов была одинаковой в обеих группах. Смертность в данной работе была выше, чем показывали F.Rea и соавт. (6,1%) [18], G.Roviano и соавт. (7,5%) [8], M.De Perrot и соавт. (7,8%) [10], J.Regnard и соавт. (8,3%) [14] и данные нашей работы (9,2%), но ниже, чем в работах R.Jensik и соавт. [22], J.Deslauries и соавт. (29%) [23] и J.Mitchell и соавт. (15%) [11]. K.Albain и соавт., J.Martin и соавт., C.Doddoli и соавт. считают, что ИТ значимо влияет на повы-

шение смертности пациентов [19–21]. Однако P.Macchiarini и соавт. [16] сообщили о смертности только 2% после кардинальной пневмонэктомии у пациентов после индукционной химиолучевой терапии. В нашей работе мы не нашли взаимосвязи между проведенной ИТ и увеличением послеоперационных осложнений. В отличие от результатов D.Galetta и соавт. [17], M.De Perrot и соавт. [10] и J.Mitchell и соавт. [11] показали, что проведение ИТ увеличивает продолжительность жизни до 50%, но R.Tsuchiya (1990 г.), J.Martin и соавт. (2001 г.) и L.Tapias и соавт. (2015 г.) отмечают, что ИТ повышает уровень послеоперационной летальности у пациентов, перенесших правостороннюю пневмонэктомию с резекцией бифуркации трахеи, с 6,7 до 13% [17, 20, 24].

P.Macchiarini и соавт., B.Yildizeli и соавт. рекомендовали определять статус лимфатических узлов перед операцией большим местно-распространенным раком легкого. При отсутствии поражения лимфатических узлов уровня N2

(медиастиноскопия, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, бронхоскопия с ультрасонографией) рекомендовано выполнение хирургической резекции, при поражении N2 лимфоузлов – ИТ, затем повторная оценка статуса лимфатических узлов. Пациенты, которые ответили на терапию, также должны быть подвержены хирургическому лечению [3, 16].

В работе P.Dartevelle и соавт., опубликованной в 2017 г. [25], 5-летняя выживаемость пациентов с местно-распространенным раком легкого с pN2-3 статусом составила 24,4%, в то время как ИТ проводилась лишь у 22,5% пациентов, схожие результаты демонстрировали S.Shin и соавт. в 2014 г. [26]. Мы также не считаем N2 статус опухоли абсолютным противопоказанием для проведения хирургического этапа лечения в составе комбинированной терапии, позволяющего достичь преимущества результатов общей 5-летней выживаемости при функциональной переносимости.

Литература/References

1. Epidemiology of lung cancer worldwide. Source: GLOBOCAN, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novooobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost') M.: FGBU "MNI OI im. PA. Gertsena" Minzdrava Rossii, 2018. [in Russian]
3. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E et al. Results of Primary Surgery With T4 Non-Small Cell Lung Cancer During a 25-Year Period in a Single Center: The Benefit Is Worth the Risk. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (4): 1065–75.
4. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E et al. Radical resections for T4 lung cancer. *Clin North Amer* 2002; 82 (3): 573–87.
5. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS; American College of Physicians. Lung cancer: Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1): 244S–258S.
6. Давыдов М.И. Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. М., 2005: 42. / Davydov MI. Materialy 3-i mezhduнародnoy konferentsii po torakal'noi khirurgii. M., 2005: 42. [in Russian]
7. Давыдов И.А., Давыдов М.М., Чекини А.К. и др. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы). *Сиб. онкол. журн.* 2018; 17 (5): 94–105. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105 / Dadyev IA, Davydov MM, Chekini AK, i dr. Rezeksia bifurkatsii trakei v lechenii bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo (obzor literatury). *Sib. onkol. zhurn.* 2018; 17 (5): 94–105. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105 [in Russian]
8. Roviato G, Vergani C, Maciocco M et al. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer* 2006; 52 (1): 105–10.
9. Трахтенберг АХ, Колбанов КИ. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 4: 3–9. / Trakhtenberg AKh, Kolbanov KI. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2008; 4: 3–9. [in Russian]
10. De Perrot M, Fadel E, Mercier O et al. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *General Thoracic Surgery* 2006; 131 (1): 81–9.
11. Mitchell JD, Matbisen DJ, Wright CD et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 465–71.
12. Kazumichi Y. Results of surgical resection for tracheobronchial cancer involving the tracheal carina. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 55 (6): 231–9.
13. Porbanov VA, Poliakov IS, Selvaschuk AP et al. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 685–94.
14. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1841–6.
15. Левченко Е.В., Ергян С.М., Шутков В.А., Барчук А.С. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов. *Хирургия.* 2016; 1 (Вып. 2). DOI: 10.17116/hirurgia20161216-22 / Levchenko EV, Ergyan SM, Shutov VA, Barчук AS. Khirurgicheskie vmeshatel'stva s tsirkulyarnoi rezeksiei bifurkatsii trakei pri lechenii bol'nykh so zlokachestvennymi novooobrazovaniyami bronkhov. *Khirurgia.* 2016; 1 (Вып. 2). DOI: 10.17116/hirurgia20161216-22 [in Russian]
16. Macchiarini P, Altamirano M, Go T et al. Hannover Interdisciplinary Intrathoracic Tumor Task Force Group. Technical innovations of carinal resection for nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82 (6): 1989–97; discussion 1997.
17. Galetta D, Da Lorenzo S. Early and Long-Term Results of Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Lung Cancer After Induction Therapy. *Ann Thorac Surg* 2018; 105 (4): 1017–23. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2017.11.052>
18. Rea F, Marulli G, Schiavon M et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution. *Lung Cancer* 2008; 61: 202–8.
19. Albain KS, Scott CB, Rusch VR et al for RTOG, SWOG, NCIC, ECOG, CALGB, NCCCTG. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: Abstr. 2497.
20. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1989–95.
21. Doddoli C, Thomas P, Thirion X et al. Post-operative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 385–90.
22. Jensek RJ, Faber LP, Kirtle CF et al. Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 489–96.
23. Deslauriers J, Beaulieu M, Bonazera A, McClisb A. Sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 465–7.
24. Tapias LF, Ott HC, Matbisen DJ. Complications following carinal resections, sleeve resections. *Thorac Surg Clin* 2015; 25 (4): 435–47. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2015.07.003. (Epub 2015 Sep 8. Review).
25. Dartevelle PG, Mitilian D, Fadel E. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65 (6): 321–8. DOI 10.1007/s11748-017-0752-6
26. Shin S, Park JS, Shim YM et al. Carinal resection and reconstruction in thoracic malignancies. *J Surg Oncol* 2014; 110 (3): 239–44. DOI: 10.1002/jso.23643

Сведения об авторах

Давыдов Ислам Артурович – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: islamik_07@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Абдуллаев Амир Гусейнович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Кулик Иннокентий Олегович – аспирант, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Амбалова Заира Артуровна – аспирант, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Ахмедов Парвин Илгарович – ординатор, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Анохин Александр Юрьевич – ординатор, хирургическое торакальное отделение торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Карашева Бэлла Муратовна – студентка, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом

Л.Г.Бабичева✉, И.В.Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉lalibabicheva@mail.ru

Бендамустин – алкилирующий агент с уникальной структурой, у которого отсутствует перекрестная резистентность с другими представителями этой группы. На основании данных клинических рандомизированных исследований III фазы бендамустин в монорежиме и комбинации с ритуксимабом проявил себя в качестве перспективного звена для лечения больных индолентными неходжкинскими лимфомами и пожилых пациентов с лимфомой из клеток зоны мантии как в 1-й линии, так и в случае рецидивов и рефрактерного течения. Использование комбинаций с бендамустином продемонстрировало терапевтическое преимущество в сочетании с благоприятным профилем токсичности и лучшим качеством жизни больных по сравнению со стандартным лечением по схеме R-CHOP или R-CVP. В настоящее время изучаются комбинации бендамустина с новыми противоопухолевыми агентами, включая ибрутиниб или иделалисиб. Эта статья посвящена анализу имеющихся клинических данных, также представлены практические советы по использованию бендамустина в рутинной практике, в том числе рекомендации по дозировке, профилактике осложнений, инфузионных и кожных реакций, а также оппортунистических инфекций.

Ключевые слова: бендамустин, ритуксимаб, индолентные лимфомы, фолликулярная лимфома, рецидив, рефрактерное течение.

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 41–48. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.190177

Review

Bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma

L.G.Babicheva✉, I.V.Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉lalibabicheva@mail.ru

Abstract

Bendamustine is a uniquely structured alkylating agent that lacks cross-resistance with other alkylators. This agent has a high degree of activity against a variety of tumor cell lines. Based on clinical data from randomized phase III trials, bendamustine, with or without rituximab, has been shown to be an appropriate option for first-line treatment or treatment of relapsed/refractory patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma or elderly patients with mantle cell lymphoma. Bendamustine treatment is associated with a better therapeutic index and offers an improved overall quality of life compared to R-CHOP or R-CVP. It is now often used as a chemotherapy backbone for combination with novel drugs including ibrutinib or idelalisib. This article provides a comprehensive summary of the clinical data along with practical advice on how to optimally manage patients with bendamustine therapy, including dose recommendations, antiemetic prophylaxis, prevention of infusion and skin reactions, as well as prophylaxis of opportunistic infections. This information might be helpful for clinicians using bendamustine in their daily practice.

Key words: bendamustine, rituximab, indolent lymphoma, follicular lymphoma, relapse, refractory disease.

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 41–48. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.190177

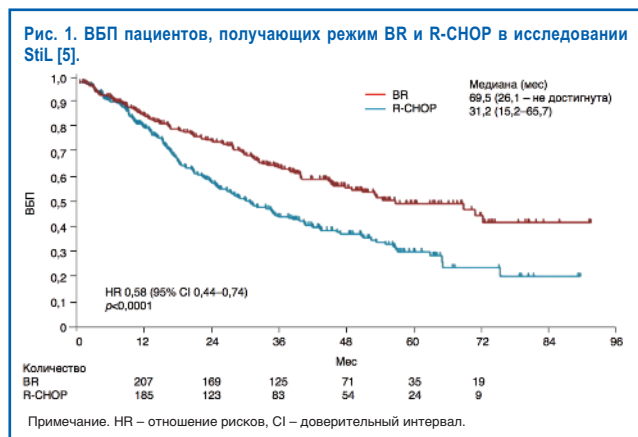
После многих лет клинических исследований все еще не определена стандартная терапия 1-й линии для индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ) [1]. Это понятие объединяет разнородную группу лимфоидных опухолей, сходных по клиническому течению (выживаемость измеряется годами, однако рецидивы неизбежны), и включает такие варианты, как фолликулярная лимфома – ФЛ (1–2-й цитологические типы), лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из малых лимфоцитов и макроглобулинемия Вальденстрема. Типичным представителем индолентной группы является ФЛ. Она занимает второе место среди всех НХЛ. По данным Российского лимфопролиферативного регистра, ее доля составляет 11% всех лимфопролиферативных заболеваний. Второй по частоте индолентной лимфомой принято считать лимфому маргинальной зоны, при которой преобладают экстра nodальные ее варианты, чаще всего поражающие желудочно-кишечный тракт. Остальные формы иНХЛ встречаются значительно реже, но объединяет их одно: неизбежность рецидивирования при относительно благоприятном течении.

Основные решения, которые следует принять в дебюте заболевания, – это когда начинать терапию и какой режим выбрать. Стратегия зависит от цитологического типа (при ФЛ), опухолевой нагрузки и соответствия критериям GELF. В настоящее время существует несколько научно обоснованных вариантов лечения индолентных лимфом – от выжидательной тактики до агрессивной химиоиммунотерапии [2].

В эпоху «до ритуксимаба» ретроспективные и проспективные исследования демонстрировали, что спонтанные регрессии у пациентов с выжидательной тактикой могут наблюдаться приблизительно в 12% случаев, а 40% пожилых больных (старше 70 лет) в итоге никогда не нуждались в лечении и умерли от причин, не связанных с ФЛ [7]. Перспективной альтернативой тактике «наблюдай и жди» стало использование ритуксимаба в индукционном режиме (4 еженедельных введения) у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой, эффективность которого активно изучается в проспективных исследованиях последних лет: частота общего ответа достигает 70% и более с диапазоном полного

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований III фазы 1-й линии терапии иНХЛ и ЛКМ

	NHL 1–2003 [5]	NHL 1–2003 [5]	BRIGHT [6]	BRIGHT [6]
	BR	R-CHOP	BR	R-CHOP/R-CVP
Количество	261	253	224	223
Медиана возраста	64	63	60	58
Вариант НХЛ				
иНХЛ, %	82	81	84	83
ЛКМ, %	18	19	16	17
ПР, %	40	30	31	25
ВБП, мес	69,5	31,2	Нет данных	Нет данных
5-летняя ОВ, %	80,1	77,8	Нет данных	Нет данных



ответа от 26 до 36% [11, 13], а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигает 23,5 мес с тенденцией к дальнейшему увеличению при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом [14]. Одним из важных преимуществ применения ритуксимаба является снижение риска трансформации лимфомы как первого неблагоприятного события: на основе анализа данных 10 001 пациента из 11 центров Европы при медиане наблюдения 87 мес 10-летний риск трансформации ФЛ составил 7,7%: в группе пациентов, получивших ритуксимаб – 5,2% в сравнении с 8,7% в группе наблюдения ($p=0,004$) [47].

Для пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и распространенными стадиями ФЛ доступны различные терапевтические варианты. Оптимальный режим химиотерапии в комбинации с ритуксимабом остается предметом споров, однако возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента должны играть важную роль в принятии решения. Ни одна из схем химиотерапии в исследовании FOLL05 не продемонстрировала превосходства в общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ФЛ; тем не менее режимы R-CHOP и R-FM показали лучшую частоту общего ответа – 91–93% против 88% при использовании режима R-CVP и лучшие показатели 3-летней ВБП – 68–63% против 52%. Однако более эффективное лечение было сопряжено с высокой непосредственной токсичностью, а использование пуриновых аналогов привело к 3-кратному увеличению частоты вторичных злокачественных новообразований [3].

Появление в арсенале гематологов бендамустина открыло новые возможности в лечении основной категории пациентов с генерализованными стадиями иНХЛ, равно как и их рецидивов.

В Европе с 1963 г. применяется бендамустин. При неходжкинских лимфомах препарат преимущественно использовался во 2-й и последующих линиях терапии. В последние годы клинические данные рандомизированных исследований позволяют предположить, что бендамустин плюс ритуксимаб (BR) является самым широко применяемым режимом в США и Европе в 1-й линии терапии иНХЛ [4]. Это наблюдение основано на публикации результатов 2 крупных рандомизированных исследований III фазы, целью которых было сравнение эффективности и безопасности режимов

R-CHOP (R-CVP) и BR в лечении пациентов с иНХЛ и пожилых больных с лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКМ) [5, 6].

Исследовательская группа по изучению индолентных лимфом – StiL – включила 274 пациента в группу BR (оценен 261) и 275 пациентов – в группу R-CHOP (оценен 253). У больных, получивших режим BR, продемонстрирована значительно большая медиана ВБП – 69,5 мес по сравнению со стандартным режимом R-CHOP – 31,2 мес ($p<0,0001$); рис. 1, а также большее количество полных ответов: 40% по сравнению с 30% в группе R-CHOP ($p=0,021$). Анализ подгрупп в исследовании StiL позволил отметить, что медиана ВБП для ФЛ, ЛКМ и макроглобулинемии Вальденстрема была значительно выше в группе BR [5].

В фармакоэкономическом анализе данных исследования StiL Шеффилдской школы здравоохранения (ScHARR) оценивали режимы BR, R-CHOP, R-CVP в качестве 1-й линии лечения иНХЛ с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом. Комбинация BR оказалась самой дорогостоящей, однако благодаря лучшей ВБП были получены дополнительные коэффициенты экономической эффективности, составляющие 5249 фунтов за год жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению с 8092 фунтами при лечении по схемам R-CHOP и R-CVP соответственно [18].

Другое исследование BRIGHT включило 447 пациентов, из которых 224 были рандомизированы в группу лечения по схеме BR и 223 – в группу стандартной терапии (R-CHOP или R-CVP). Количество полных ремиссий (ПР) при терапии в режиме BR составило 31% в сравнении с 25% стандартного лечения ($p=0,0225$). Показатели ОВ значительно не различались между группами. При анализе подгрупп пациентов при ФЛ комбинация BR не продемонстрировала статистически значимого преимущества по частоте ПР по сравнению с R-CHOP/R-CVP ($p=0,057$), чего нельзя сказать о больных ЛКМ, где BR значимо превосходил R-CHOP/R-CVP ($p=0,018$) [6].

Исследование BRIGHT также включало оценку качества жизни. Эти результаты были опубликованы в отдельной статье J.Burke и соавт. Пациенты, лечившиеся по программе BR, сообщали о лучшем качестве жизни по некоторым параметрам (когнитивные, физические, эмоциональные и социальные функции) [38].

Основные результаты рандомизированных исследований III фазы по изучению режима BR в 1-й линии терапии представлены в табл. 1.

Следует обратить внимание, что в эти 2 исследования вошли пациенты с ЛКМ, которую нельзя относить к группе иНХЛ.

Большинство исследователей склоняются к применению высоких доз цитарабина, ритуксимаба с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в 1-й линии терапии при ЛКМ. Однако такой подход возможен только у пациентов моложе 60–65 лет, т.е. в 40–50% всех случаев ЛКМ. В то же время M.Rummel и соавт. показали преимущество схемы BR перед R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов старше 65 лет. Была продемонстрирована не только лучшая бессобытийная выживаемость, но и менее выраженная токсичность, что способствует внедрению схемы BR в 1-ю линию терапии ЛКМ, когда

осуществление интенсивной иммунополихимиотерапии невозможно.

Приемлемая токсичность схемы BR позволяет создавать комбинации с такими препаратами, как цитарабин и бортезомиб. C.Visco и соавт. выявили усиление цитотоксического эффекта при совместном (последовательном) использовании бендамустина и цитарабина [19]. Эта работа способствовала разработке и внедрению другого перспективного для этой категории пациентов режима R-BAC: ритуксимаб + бендамустин + цитарабин. Данная схема продемонстрировала высокую эффективность не только в 1-й линии терапии, но и при рецидивах и резистентных формах ЛКМ. Сочетание бендамустина с ингибитором протеасомы 26S бортезомибом также позволяет усилить цитотоксический эффект при терапии рецидивов и резистентных форм ЛКМ [8].

В 2018 г. R.Merguman и соавт. были представлены предварительные результаты исследования II фазы по использованию режима RB/RC: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день + бендамустин – 90 мг/м²/ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день + цитарабин – 3 мг/м²; по 3 альтернирующих курса с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток у молодых больных ЛКМ. Общий эффект по окончании индукционного периода составил 98% (84/86), ПР – 92% [9].

При иНХЛ возможно сочетание бендамустина с моноклональными антителами III поколения. Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации моноклональных анти-CD20-антител III поколения обинтузумаба с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVR или бендамустин) и дальнейшей поддерживающей терапией обинтузумабом или ритуксимабом у пациентов с генерализованными стадиями иНХЛ. Результаты показали, что лечение на основе обинтузумаба статистически значимо улучшило отдаленные результаты, а именно ВБП (3-летняя ВБП 78,9% при использовании ритуксимаба в сравнении с 83,4% в группе обинтузумаба), и эта закономерность была присуща всем вариантам выбора химиотерапевтического компонента, включая бендамустин (рис. 2) [16].

Несмотря на адекватный выбор терапии 1-й линии, у большинства пациентов с иНХЛ возникает рецидив заболевания в разные сроки.

Многочисленные исследования доказали тот факт, что каждая последующая ремиссия короче предыдущей. Причем рецидивы неизбежны в течение всей последующей жизни пациента.

Применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией для лечения рецидива уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 мес после завершения иммунохимиотерапии. Для этой популяции обнадеживающие результаты получены при использовании комбинации бендамустина с ритуксимабом, которая позволяет добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов лечения: общий эффект в нескольких независимых исследованиях составил от 83 до 92%, медиана ВБП – от 23 до 41 мес.

Под руководством И.В.Поддубной было проведено многоцентровое наблюдательное исследование BENEFIT (BEN-RUS-004O), которое продемонстрировало высокую непосредственную эффективность комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными вариантами иНХЛ в Российской Федерации. Общий эффект оказался сопоставим с таковым в зарубежных исследованиях и составил 70,8%. Учитывая выраженную предлеженность пациентов, такие результаты можно охарактеризовать как весьма обнадеживающие. При медиане наблюдения 17 мес в рамках исследования медиана ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 88,9% и 2-летняя БРВ – 72,5% (рис. 3). Побочные явления были контролируемы и ни в одном случае не потребовали отмены лечения или модификации режима [10].

К группе наихудшего прогноза можно отнести пациентов с рефрактерностью к 1-й линии терапии с включением

Рис. 2. ВБП в зависимости от используемого режима химиотерапии в группах обинутузума и ритуксимаба [W.Hiddemann и соавт., ICML 2017 (Abstract 107)].

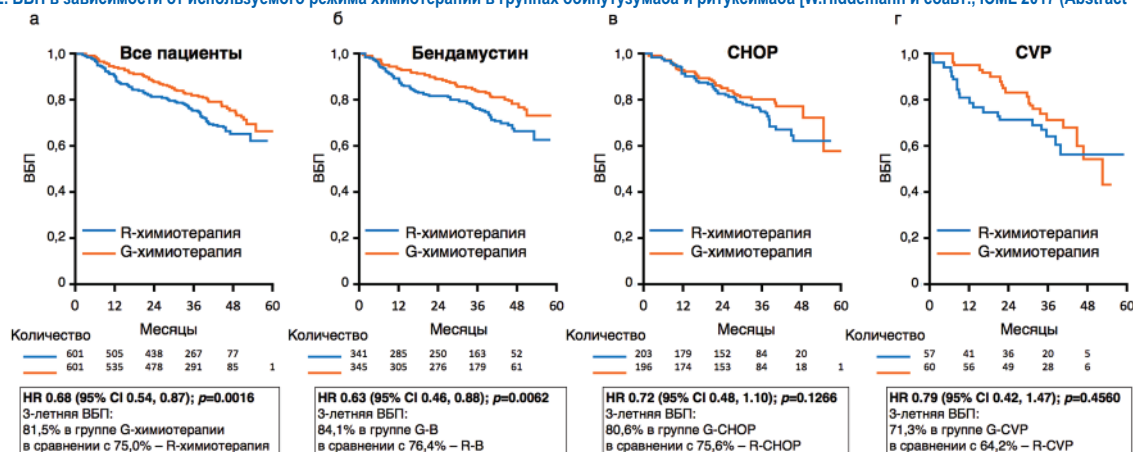
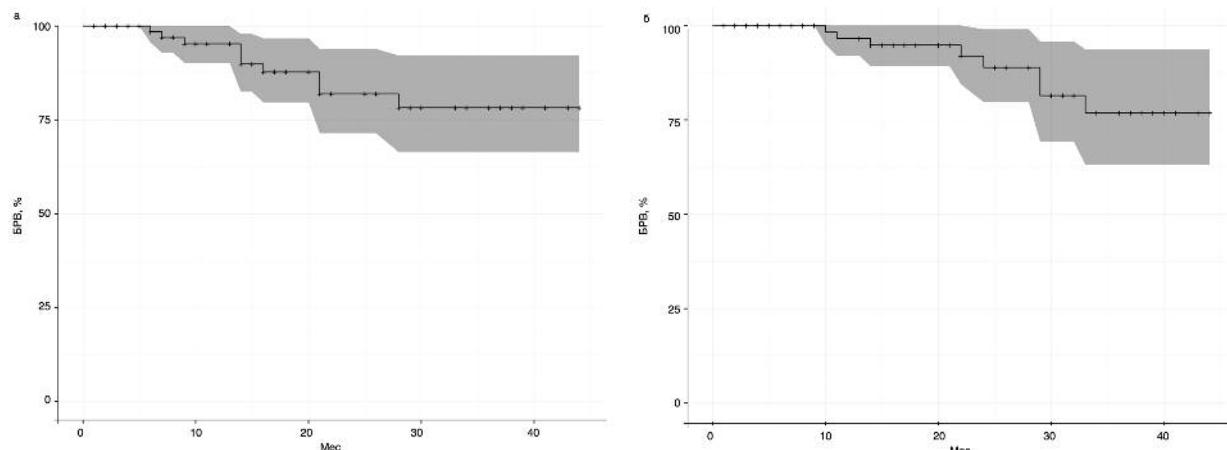


Рис. 3: а – БРП пациентов (BEN-RUS-0040); б – ОБ (BEN-RUS-0040) [10].



ритуксимаба, а также больных с ранними рецидивами, которые возникли в процессе или в первые 6 мес после поддерживающей терапии ритуксимабом.

К сожалению, для представленной выше группы пациентов, рефрактерных к 1 или 2-й линии терапии, терапевтические опции весьма ограничены.

Для этой популяции обнадеживающие результаты были получены при использовании бендамустина. Так, в исследовании B.Kahl и соавт. при медиане наблюдения 24 мес общая частота ответа при монотерапии бендамустином у больных с рефрактерностью была высока и составила 75%, однако медиана ВБП составила всего 9,3 мес [17].

Результаты основных исследований по изучению бендамустина в монорежиме и комбинации бендамустина и ритуксимаба при рецидивах и рефрактерных вариантах иНХЛ и ЛКМ представлены в табл. 2.

Не вызывает сомнений тот факт, что у этой категории больных лечебные подходы должны содержать новые противоопухолевые агенты, наиболее эффективным из которых является обинутузумаб. Прорывом в лечении ритуксимаб-рефрактерных пациентов с иНХЛ можно считать исследование III фазы GADOLIN по оценке применения комбинации препаратов бендамустин и обинутузумаб в сравнении с монотерапией бендамустином [20]. Результаты не показали статистически значимых различий в частоте общего ответа, однако в группе обинутузумаба значительно чаще достигались МОБ-негативные ремиссии (82% против 43%; $p<0,0001$), что, в свою очередь, весьма позитивно отразилось на ВБП и при обновлении данных статистически значимо улучшило ОБ (рис. 4).

В настоящее время инициированы еще несколько исследований III фазы по изучению комбинаций на основе бен-

дамустина в сочетании с другими агентами, включая ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб (GA101) и идеалисиб у пациентов с рецидивами/рефрактерными вариантами иНХЛ и ЛКМ.

В России в сентябре 2018 г. зарегистрирован отечественный биоаналог препарата бендамустин – Розустин, производимый АО «Рафарма».

Режим применения бендамустина и коррекция дозы при развитии токсичности

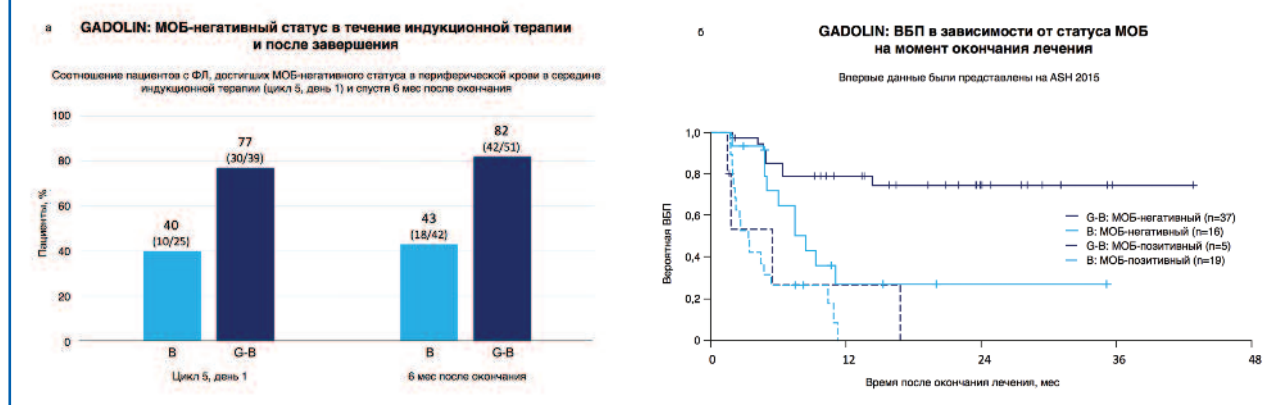
Дозировка и режим применения бендамустина зависят от заболевания и комбинации используемых препаратов (табл. 3).

Для пациентов с иНХЛ в 1-й линии терапии рекомендуемая доза бендамустина составляет 90 мг/м² в 1 и 2-й дни 28-дневного цикла в сочетании с ритуксимабом (схема BR). Основанием для такого режима введения послужили результаты исследования II фазы у пациентов с рецидивирующими иНХЛ [24]. В связи с возможностью развития длительной гематологической токсичности при использовании BR в качестве терапии 1-й линии примерно в 30% случаев возникает необходимость увеличения интервала между циклами и в 20% – снижения дозы бендамустина. В таких случаях рекомендуется снижение дозы препарата до 70 мг/м² в 1 и 2-й дни.

Для терапии ритуксимаб-рефрактерных иНХЛ бендамустин может использоваться в монорежиме в дозе 120 мг/м² в 1 и 2-й дни, каждые 3 нед, до 8 циклов. Однако при такой кратности введений увеличение интервалов между курсами требуется примерно у 60% предлеченных пациентов в связи с развитием нейтропении и/или тромбоцитопении. Этот

Таблица 2. Результаты основных исследований по изучению бендамустина в монорежиме и комбинации бендамустина и ритуксимаба при рецидивах и рефрактерных вариантах иНХЛ и ЛКМ

Исследование	Режим	Фаза	Число	Общий эффект, %	ПР	ВБП, мес
иНХЛ						
M.Rummel и соавт., JCO 2005	BR	II	63	90	Нет данных	24
Robinson и соавт., JCO 2008	BR	II	66	92	55	32
M.Rummel и соавт., ASH 2010	BR (FR)	III	219	82	39	30
B.Kahl и соавт.	B	II	100	75	17	9
J.Friedberg и соавт., JCO 2008	B	II	74	77	34	8,3
ЛКМ						
M.Rummel и соавт., JCO 2005	BR	II	16	75	50	18
Robinson и соавт., JCO 2008	BR	II	12	92	59	19
M.Rummel и соавт., ASH 2010	BR (FR)	III	43	Нет данных	Нет данных	18
J.Friedberg и соавт. Blood2011	BR+bortezomib	II	Нет данных	71	Нет данных	Нет данных
C.Visco и соавт. JCO 2013	R-BAC	II	20	80	70	24 (70%)

Рис. 4: а – частота достижения МОБ-негативных ремиссий в процессе лечения и после его окончания в группах бендамустин-моно и обинутузумаб + бендамустин; б – ВБП в зависимости от достижения МОБ-негативной ремиссии [Pott и соавт., ASH 2015 (Abstract 3978); Hamlin. Lancet Oncol 2016; pii: S1470-2045(16)30157-7].

факт стал основанием для решения увеличить рекомендуемый интервал между курсами до 4 нед в клинической практике [25]. Таким образом, в настоящее время 3-недельные циклы с использованием бендамустина практически не применяются (за исключением пациентов с множественной миеломой).

При развитии гематологической токсичности 3–4-й степени рекомендуется снижение дозы бендамустина до 70 мг/м² (разовые дозы ниже 50 мг/м² считаются субтерапевтическими и не рекомендуются).

Фармакокинетические исследования, направленные на определение дозировки для лиц пожилого возраста, включали пациентов до 84 лет. Результаты не выявили влияния возраста на фармакокинетику бендамустина [26]. Это позволило сделать вывод о том, что коррекция дозы для пожилых больных не требуется, что было подтверждено данными исследования StIL NHL-1 2003: категория пожилых пациентов не потребовала более частого увеличения интервалов между курсами и снижения дозы.

Бендамустин в основном метаболизируется в печени, поэтому для большинства пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозировки также не является необходимой. Для больных с тяжелой почечной недостаточностью и/или пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, необходим тщательный лабораторный мониторинг [27]. Поскольку бендамустин обладает мягким мочегонным действием, его не следует назначать пациентам при гипокалиемии. При снижении уровня калия менее 3,5 ммоль/л рекомендуется назначение препаратов калия.

В исследовании H.Alamdari и соавт. отмечено негативное взаимодействие бендамустина с аллопуринолом, проявляющееся увеличением риска развития кожной токсичности [28].

Несмотря на то что бендамустин в основном метаболизируется в печени, при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Однако данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют, поэтому тяжелая печеночная недостаточность и желтуха (билирубин выше 3 мг/дл), не связанные с основным заболеванием, остаются единственным абсолютным клиническим противопоказанием к назначению бендамустина [29]. Другие противопоказания являются относительными и касаются в основном реакций гиперчувствительности к бендамустину, несмотря на премедикацию стероидами, и выраженного подавления костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения).

Сопутствующие заболевания и профилактика осложнений

Противопоказаний к терапии бендамустином у пациентов с сердечно-сосудистой патологией нет. Тем не менее во время лечения бендамустином следует тщательно контролировать концентрацию калия в крови и проводить своевременную коррекцию гипокалиемии.

Бендамустин обладает умеренной эметогенностью, что требует профилактики тошноты и рвоты с использованием 5-HT₃-антагонистов.

В большинстве клинических исследований дополнительного применения стероидов перед введением бендамустина не проводилось. Тем не менее некоторые рекомендации включают разовую дозу 8 мг дексаметазона в виде короткой внутривенной инфузии (в сочетании с антагонистом 5-HT₃) за 30 мин до каждого введения бендамустина. К тому же стероиды улучшают противорвотный эффект и снижают риск инфузионной кожной реакции.

В недавно опубликованных данных исследования III фазы BRIGHT, посвященного сравнению BR с R-CHOP или R-CVP,

Таблица 3. Утвержденные дозы и режимы применения бендамустина

Показание	Рекомендуемые дозы и режимы введения
1-я линия лечения иНХЛ	BR - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла) в 1-й день - Бендамустин 90 мг/м² в 1 и 2-й дни - Каждые 28 дней R-BAC (преимущественно для пациентов с ЛКМ старше 65 лет) - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла), в 1-й день - Бендамустин 70 мг/м² в/в, дни 1, 2 - Цитарабин 500 мг/м² в/в, дни 1, 2, 3 - Каждые 28 дней Ri-BVD - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла), в 1-й день - Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1–2 - Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11 - Дексаметазон 40 мг в/в, день 2 - Каждые 28 дней GB - Обинутизумаб: цикл 1: 100 мг в/в капельно, день 1; 900 мг в/в капельно, день 2; 1000 мг в/в капельно, дни 8 и 15. Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день - Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно в 1 и 2-й дни
Рецидив/рефрактерный вариант иНХЛ	Бендамустин в монорежиме 120 мг/м² в/в в 1 и 2-й дни, каждые 28 дней BR - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла) в 1-й день - Бендамустин 90 мг/м² в 1 и 2-й дни - Каждые 28 дней R-BAC (преимущественно для пациентов с ЛКМ старше 65 лет) - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла), в 1-й день - Бендамустин 70 мг/м² в/в, дни 1, 2 - Цитарабин 500 мг/м² в/в, дни 1, 2, 3 - Каждые 28 дней BeGEV - Гемцитабин 800 мг/м² в/в капельно, дни 1 и 4 - Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1 - Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно, дни 2 и 3 - Преднизолон 100 мг в день, дни 1–4 - Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12-го дня или до восстановления показателей лейкоцитов - Каждые 21, 28 дней, 4 цикла VBR - Ритуксимаб 375 мг/м² в/в дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла (или 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла) - Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22 - Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 2 - Каждые 28 дней, 5 курсов GB - Обинутизумаб. Цикл 1: 100 мг в/в капельно, день 1; 900 мг в/в капельно, день 2; 1000 мг в/в капельно, дни 8 и 15. Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день - Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно в 1 и 2-й дни

Примечание: в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

авторы сообщили о большей частоте возникновения тошноты и рвоты в группе BR (63/29% соответственно) по сравнению с R-CHOP (58/13% соответственно) [6].

Инфузионные реакции, включающие лихорадку, озноб, зуд, крапивницу и пр., связаны, как правило, с введением ри-

туксимаба, так как эти препараты в большинстве своем применяются в комбинации [31]. Основным способом профилактики и коррекции этих осложнений является стандартное применение кортикостероидов перед введением или при развитии инфузионной реакции.

Используя такой подход, удастся минимизировать количество анафилактических реакций, тошноты и рвоты.

В рутинной практике профилактическое применение антибактериальных препаратов на фоне лечения бендамустином не рекомендуется, за исключением развития тяжелых оппортунистических инфекций, включая реактивацию цитомегаловируса и вируса гепатита В [32–34]. В исследовании I фазы у пациентов при солидных опухолях было изучено влияние бендамустина на различные популяции специфических лимфоцитов [35]. Ежедневное введение препарата индуцировало умеренную лейкопению и выраженную лимфопению с преобладанием эффекта В-клеточной цитотоксичности. Популяции NK-, Т-клеток пострадали меньше. Отношение CD4/8 оставалось без изменений.

В рамках исследования NHL-1 2003 уровень CD4 Т-клеток определялся только по усмотрению исследователей, поэтому отсутствуют данные по общей популяции. Тем не менее, поскольку бендамустин стал причиной лимфопении у 74% пациентов, авторы рекомендовали контроль уровня CD4 Т-хелперов и начало профилактики пневмоцистной пневмонии при снижении показателя до уровня менее 200/mL. В рамках продолжающегося исследования StiLNHL 7-2008 анализ субпопуляций лимфоцитов будет выполняться во всех центрах.

В клинических исследованиях, в которых бендамустин использовался в монорежиме у ритуксимаб-рефрактерных больных иНХЛ [12, 36], наличие предшествующего лечения пуриновым аналогом в анамнезе обеспечивало повышенный риск развития тяжелой нейтропении, бактериальных инфекций и реактивации опоясывающего герпеса. В этих работах не было случаев реактивации опоясывающего герпеса у пациентов, получающих профилактическую противовирусную терапию, в то же время реактивация констатирована у 11% пациентов, не получающих профилактическую терапию [29, 37]. Таким образом, больные с рецидивирующими инфекциями и/или получающие одновременно иммуносупрессивную терапию по поводу других заболеваний, требуют рассмотрения вопроса о необходимости антибактериальной или противовирусной профилактики [25].

Заключение

Таким образом, как показал ряд многоцентровых рандомизированных клинических исследований, бендамустин, как правило, хорошо переносится и проявляет выраженную эффективность при НХЛ как одиночный агент, так и в комбинации с ритуксимабом и другими препаратами. Увеличение интервалов между курсами и коррекция дозы требуются лишь в небольшой популяции предлеченных пациентов.

Наиболее часто и успешно применяемым режимом терапии иНХЛ является комбинация бендамустин + ритуксимаб. К настоящему времени мы располагаем результатами изучения комбинаций бендамустина как со старыми, давно используемыми препаратами (цитарабин, бортезомиб), так и с новыми агентами направленного действия (ингибитор тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб или PI3K-ингибитор – идаласиб) [19, 21–23, 43], что делает его очень привлекательным перспективным партнером при лечении НХЛ в будущем.

Литература/References

- Press OW. Selection of first-line therapy for advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1496–8.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines lymphoma, version 1.2013. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nbl.pdf
- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national Lymphoma Care study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1202–8.
- Morschhauser F, Seymour JF, Feugier P et al. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): 89.

5. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–10.
6. Flinn IW, van der Jagt RH, Kahl BS et al. An open-label, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright study. Paper presented at: ASH 2012; Atlanta, GA.
7. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (6): 1103–8.
8. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2807–12.
9. Merryman R, Edwin N, Redd R et al. Rituximab/Bendamustine and Rituximab/Cytarabine (RB/RC) induction chemotherapy for transplant-eligible patients with mantle-cell lymphoma: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials and off-trial experience. *American Society of Hematology Annual Conference* 2018.
10. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. и др. Результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы BENEFIT: оценка рутинного применения комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными индолентными В-клеточными лимфомами (иНХЛ). *Практическая онкология*. 2017; 18 (14): 376–88. / Poddubnaia I.V., Babicheva L.G. i dr. Rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoy nabludatel'noi programmy BENEFIT: otsenka rutinnogo primeneniia kombinirovannoi terapii bendamustinom i rituksimabom s posleduiusheii podderzhivaiusheii terapiiei rituksimabom u patsientov s retsidivami ili refrakternymi indolentnymi V-kletocnymi limfomami (iNkHL). *Prakticheskaiia onkologiya*. 2017; 18 (14): 376–88. [in Russian]
11. Colombat P, Salles G, Brousse N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97 (1): 101–6.
12. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a multicenter study. *Cancer* 2010; 116: 106–14.
13. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28 (29): 4480–4.
14. Taverna C, Martinelli G, Hitz F et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016; 34 (5): 495–500.
15. Knauf JW, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4378–84.
16. Marcus RE, Davies AJ, Ando K et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomised Phase III GALLIUM study. Abstract 6. 58th Annual American Society of Hematology Meeting, 3–6 December, 2016.
17. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116 (1): 106–14.
18. Dewilde S, Woods B et al. Bendamustine-rituximab: a cost-utility analysis in first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma in England and Wales. *J Med Economics* 2014; 17 (2): 111–24, 1941–837X.
19. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma in eligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1442–9.
20. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): 1081–93.
21. Fowler N, Kahl BS, Lee P et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3389–95.
22. Fowler N, DeVos S, Schreeder M. Combinations of the phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3Kδ) inhibitor GS1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in previously treated, indolent Non-Hodgkin lymphoma: Results from a phase I study. Paper presented at: ASH 2012; December 10, 2012; Atlanta, GA.
23. Blum KA, Christian B, Flynn JM et al. A phase I trial of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in combination with rituximab (R) and bendamustine in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Paper presented at: ASH 2012; December 8, 2012; Atlanta, GA.
24. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3383–9.
25. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: Treatment recommendations from an international consensus panel. *Review Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 21–7.
26. Caimi PF, Barr PM, Berger NA et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27: 211–38.
27. Preiss R, Teichert J, Poenisch W et al. Pharmacokinetic and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease. *Hematol J* 2003; 4 (Suppl. 1): abstract 394.
28. Alamdari HS, Pinter-Brown L, Cassarino DS et al. Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine. *Dermatol Online J* 2010; 16: 1.
29. Cephalon. Treanda: Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl
30. Glance LE, Cumpston A, Kanate A et al. Bendamustine-associated hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2009; 11: 1903–6.
31. Tomblinson RL, Ho V, Sokol L et al. Optimizing premedications in the prevention of bendamustine in fusion-related reactions. *Cancer Control* 2012; 3: 245–7.
32. Carter SJ, Bernstein SH, Friedberg JW et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia as a complication of bendamustine in a patient receiving bendamustine plus rituximab for marginal zone lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: e223–224.
33. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashta N et al. HBV reactivation in malignant lymphoma patient treated with rituximab and bendamustine. *Int J Hematol* 2012; 95: 588–91.
34. Lim SH, Pathapati S, Langevin J et al. Severe CMV reactivation and gastritis during treatment of follicular lymphoma with bendamustine. *Ann Hematol* 2011; 91: 643–4.
35. Schöffski P, Seeland G, Engel H et al. Weekly administration of bendamustine: A phase I study in patients with advanced progressive solid tumours. *Ann Oncol* 2000; 11: 729–34.
36. Friedberg JW, Cohen P, Chen L et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single agent study. *J Clin Oncol* 2008; 10: 26: 204–10.
37. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 452–7.
38. Burke JM, van der Jagt RHC et al. Differences in Quality of Life between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukaemia* 2016; 16 (4): 182–90.
39. Owen JS, Melhem M, Passarell JA et al. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 1039–49.

40. Weide R, Feiten S, Friesenbahr V et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphoma achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2012 [Epub ahead of print].
41. Burchardt CA, Brugger W, Maschmeyer G et al. Peripheral blood stem cell mobilization after bendamustine containing chemotherapy in indolent lymphomas is possible. Results from the phase III study of B-R Vs. CHOP-R (NHL 1–2003 trial) of the StiL (Study group indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: abstract 2679. Presented at ASH annual meeting, 2009.
42. Rummel MJ, Lerchenmueller C, Greil R et al. Bendamustine-rituximab induction followed by observation or rituximab maintenance for newly diagnosed patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: Results from a prospective, randomized, multicenter study (StiL NHL 7-2008 – MAINTAIN; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00877214). Paper presented at: ASH 2012; December 9, 2012; Atlanta, GA.
43. Visani G, Malerba L, Stefani PM et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118: 3419–25.
44. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3209–16.
45. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3559–66.
46. Federico M, Caballero B, Marcheselli L et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018; 5 (8): e359–e367. DOI: 10.1016/S2352-3026 (18)30090-5

Сведения об авторах

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

Множественные механизмы действия эрибулина мезилата: новые данные и клинические аспекты

Хавьер Кортес¹⁻³, Патрик Шöffски⁴, Брюс А.Литтлфилд⁵

Эрибулин мезилат (эрибулин) является синтетическим аналогом натурального вещества галихондрин В, получаемого из морской губки. Эрибулин проявляет выраженную антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток многих видов раком молочной железы или липосаркомой, рефрактерных к терапии другими химиопрепаратами. Антипролиферативный эффект эрибулина долгое время связывали с его антимитотической активностью. В отличие от других таргетных препаратов, действие которых направлено на микротрубочки, эрибулин подавляет полимеризацию микротрубочек путем присоединения к специфическим плюс-концам, нарушая тем самым динамическую нестабильность микротрубочек. В лабораторных условиях были установлены также немитотические эффекты эрибулина, такие как ремоделирование кровеносных сосудов опухоли, уменьшение гипоксии и фенотипические изменения, включающие реверс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что приводит к снижению способности к миграции, инвазии и диссеминации метастазов в легкие в экспериментальных моделях. Результаты доклинических исследований подтверждают, что увеличение перфузии, обусловленное терапией эрибулином, улучшает доставку препаратов при последующей терапии. Доказательства немитотических эффектов эрибулина, полученные в условиях клиники, включают повышенное насыщение опухоли кислородом, уменьшение гипоксии, изменение фенотипа, соответствующее реверсу ЭМП, и изменение генотипа, соответствующее сдвигу от гормоннезависимого люминального В типа к гормонзависимому люминальному А типу рака молочной железы. И наконец, были выявлены потенциальные биомаркеры для ответа эрибулина, основанные на профилях опухолевого фенотипа и экспрессии генов. Таким образом, доклинические и клинические данные подтверждают наличие у эрибулина как антимитотических, так и немитотических механизмов действия, которые могут лежать в основе улучшения общей выживаемости, наблюдаемой в различных клинических исследованиях.

Ключевые слова: эрибулин, антимитотический препарат, микроокружение опухоли, преимущество в общей выживаемости, эпителиально-мезенхимальный переход, метастатический рак молочной железы.

Review

Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications

Javier Cortes¹⁻³, Patrick Schöffski⁴, Bruce A. Littlefield⁵

¹Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain;

²Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain;

³Medica Scientia Innovation Research (MedSIR), Barcelona, Spain;

⁴Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven Cancer Institute, and Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Leuven, Belgium;

⁵Global Oncology, Eisai Inc., Andover, MA, USA

✉bruce_littlefield@eisai.com

Abstract

Eribulin mesylate (eribulin) is a synthetic analogue of the marine-sponge natural product halichondrin B. Eribulin exhibits potent antiproliferative activities against a variety of human cancer cell types in vitro and in vivo, and is used for the treatment of certain patients with advanced breast cancer or liposarcoma who are refractory to other treatments. The antiproliferative effects of eribulin have long been attributed to its antimitotic activities. Unlike other microtubule-targeting agents, eribulin inhibits microtubule polymerization through specific plus end binding, thus interfering with microtubule dynamic instability. Non-mitotic effects of eribulin on tumor biology have also been established in laboratory settings including: tumor vasculature remodeling, increased vascular perfusion, reduced hypoxia, and phenotypic changes involving reversal of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), resulting in reduced capacities for migration, invasion, and seeding lung metastases in experimental models. Preclinical data suggest that increased perfusion following eribulin treatment improves delivery of subsequent drugs. Supporting evidence for eribulin's non-mitotic effects in the clinical setting include increased tumor oxygen saturation, reduced hypoxia, phenotype changes consistent with EMT reversal, and genotype changes consistent with shifts from nonendocrine-responsive, luminal B, to endocrine-responsive, luminal A, breast cancer subtypes. Finally, potential biomarkers for eribulin response have been established based on tumor-phenotype and gene-expression profiles. Overall, preclinical and clinical data support both antimitotic and non-mitotic mechanisms of eribulin that may underlie the survival benefit observed in various clinical trials.

Key words: eribulin, antimitotic, tumor microenvironment, survival benefit, epithelial-to-mesenchymal transition, metastatic breast cancer.

For citation: Cortes Javier et al. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implications. Cancer Treatment Reviews 70 (2018): 190–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.008>

©Russian translation, 2018 Elsevier Inc.

Reprinted from Cancer Treatment Reviews 2018; 70. Cortes J, Schöffski P, Littlefield BA. Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications. Pages: 190–198. Copyright (2018), with permission from Elsevier.

Перевод статьи выполнен ООО «Объединенная редакция». Под защитой авторских прав Elsevier.

Первоначально статья опубликована Cancer Treatment Reviews 2018; 70: 190–198. Напечатано с разрешения Elsevier.

Эрибулина мезилат (эрибулин) представляет собой противоопухолевый препарат, используемый для лечения пациенток с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы (РМЖ), которые ранее получали терапию антрациклинами и таксанами, продемонстрировавший преимущество в плане увеличения общей выживаемости (ОВ) [1]. Также в III фазе исследования эрибулин показал улучшение ОВ у пациентов с прогрессирующей липосаркомой (дифференцированной, миксоидной/круглоклеточной или плеоморфной), предварительно пролеченной антрациклинами [2]. Хотя сегодня в США и странах Европы эрибулин прошел клиническую апробацию и разрешен для лечения прогрессирующего РМЖ и липосаркомы [3, 4], в доклинических исследованиях с использованием различных моделей неоплазий он продемонстрировал антиопухолевую активность против широкого круга других видов опухолей. Например, на моделях ксенотрансплантатов опухолей человека было показано, что эрибулин способен проявлять противоопухолевую активность в отношении рака толстой кишки, саркомы Юинга, фибросаркомы, глиобластомы, рака головы и шеи, лейомиосаркомы, меланомы, мелкоклеточного рака легких, рака яичников, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких [5–7]. Также эрибулин демонстрировал антибластомную активность в множестве доклинических моделей опухолей детского возраста, включая несколько В- и Т-клеточных лейкозов и лимфом, эпендимому, злокачественные рабдоидные опухоли и опухоль Вильмса, медуллобластому, нейробластому, остеосаркому и рабдомиосаркому [8].

По химической структуре эрибулин представляет собой фармацевтически оптимизированный синтетический аналог макроциклической лактонной части галихондрина В, натурального продукта, получаемого из морской губки [7, 9]. Исследования по изучению механизма действия галихондрина В, проведенные Национальным институтом рака США и другими исследователями в начале 1990-х годов, показали, что его антимиотическая активность, связанная с тубулином, является механистически уникальной в сравнении с другими агентами, действующими на микротрубочки, включая таксаны и винкаалкалоиды [10, 11]. Первые исследования, последовавшие за синтезом эрибулина в конце 1990-х годов, продемонстрировали, что препарат сохранил механистическое сходство с галихондрином В [7], в дальнейшем стало понятно, что механистически уникальные аспекты ингибирования динамики микротрубочек опосредованы присоединением к открытым субъединицам тубулина на плюс-концах микротрубочек [12, 13].

В дополнение к обусловленному тубулином механистическому различию между эрибулином и другими ингибиторами динамики микротрубочек эрибулин отличается от них и по клиническому профилю, что, вероятно, связано с его недавно обнаруженными неантимиотическими эффектами на биологию опухоли и ее микроокружение. Например, в доклинической работе было показано, что эрибулин индуцирует ремоделирование кровеносных сосудов опухоли, приводя к уменьшению гипоксии, сдвигам фенотипов в сторону эпителиальных, уменьшению миграции и инвазивности и снижению способности к метастазированию в доклинических моделях [14, 15]. Эрибулин продемонстрировал значительное увеличение ОВ у некоторых пациентов с РМЖ или липосаркомой, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания при лечении другими химиопрепаратами [1, 2], что подчеркивает потенциальную пользу препарата, обусловленную влиянием на биологию опухоли в дополнение к его антимиотическому эффекту. Целью данного обзора является обобщение антимиотических и неантимиотических механизмов действия эрибулина, установленных первоначально в лаборатории и подтвержденных недавними клиническими наблюдениями. Также эти механизмы будут оценены с позиций клинической практики, включая возможность выявления биомаркеров, предсказывающих ответ на терапию эрибулином.

Эрибулин: механизм действия Тубулиноопосредованный антимиотический механизм действия

Первоначально было установлено, что эрибулин обладает тубулиноопосредованной антимиотической активностью, которая потенциально должна подавлять пролиферацию. В раннем доклиническом исследовании, проведенном M. Towle и соавт. [7], эрибулин (известный в то время как ER-086526) демонстрировал антипролиферативную активность против клеточных линий 8 различных неоплазий человека, но, что важно, проявлял низкую или отсутствие активности в отношении находящихся в стадии покоя человеческих фибробластов. Как и другие таргетные препараты, действие которых направлено на микротрубочки, эрибулин уменьшает как скорость, так и степень полимеризации тубулина *in vitro*. В результате разрушения под действием эрибулина митотического веретена деления клетки блокируются на стадии прометафазы митоза и аккумулируются в G2–М фазе клеточного цикла наряду с прогрессивной потерей фаз G1 и S. Индуцированная эрибулином аккумуляция клеток в G2–М была подтверждена в другом исследовании с клетками лимфомы и рака поджелудочной железы, в котором также было показано, что постоянная митотическая блокада ведет к инициации апоптоза в течение 8–10 ч после экспозиции эрибулина [16].

Другие исследования изучили места присоединения и механизм ингибирования полимеризации тубулина. В отличие от других препаратов, направленных на микротрубочки, которые ингибируют и рост, и укорочение фаз динамики микротрубочек, эрибулин подавляет только фазу роста, которая предотвращает сборку нормального митотического веретена во время прометафазы [12]. Лечение эрибулином клеток остеосаркомы человека линии U-2OS в концентрациях, ингибирующих митоз, снижало скорость релаксации центромера на 21% и увеличивало время, когда микротрубочки находятся в стаже на 67%, что уменьшало зависимость от микротрубочек напряжение веретена в кинетохорах [17]. Эти данные продемонстрировали, что ингибирующее влияние эрибулина на динамику микротрубочек, впервые обнаруженное в интерфазных клетках [12], также имело место во время митоза и, таким образом, было движущей силой, в дальнейшем препятствующей формированию нормального митотического веретена деления [17].

Эрибулин обладает сложным характером связывания, проявляющимся высоким сродством к плюс-концам микротрубочек и более низким сродством к растворимому тубулину [18]. Недавние рентгеновские кристаллографические исследования и другие биофизические эксперименты показали, что эрибулин связывается с субъединицей β -тубулина, которая функционирует при удлинении плюс-конца протофиламента [13]. Кроме того, достаточно единичных молекул эрибулина, чтобы вызвать беспорядочный рост микротрубочек и внезапную катастрофическую деполимеризацию [13, 18]. В целом сложный характер связывания эрибулина, по-видимому, нарушает нормальное равновесие между динамикой микротрубочек и растворимым тубулином, что приводит к деполимеризации микротрубочек, несмотря на имеющиеся доказательства, что данный эффект обусловлен ингибирующим влиянием эрибулина на рост микротрубочек [13, 18].

Плюс-концы микротрубочек становятся широко растопыренными после присоединения к винбластину, что указывает на его предпочтение относительно присоединения к β -тубулину на стыке между гетеродимерами α/β -тубулина и ведет к нарушению линейной структуры отдельных протофиламентов [12, 18]. В отличие от этого эрибулин присоединяется преимущественно к открытому β -тубулину на плюс-концах микротрубочек, блокируя тем самым полимеризацию микротрубочек, и не влияет или влияет незначительно на укорочение, линейную структуру протофиламентов или разведение концов. И, наконец, антимиотические эффекты эрибулина функционально необратимы на клеточном уровне, в отличие от аналогичных эффектов паклитаксела, винбластина, колцемиды и нокадазола [19]. Даже при кратковременном или прерывистом воздействии эри-

булина его влияние на жизнеспособность клеток будет стойким, что связано с длительной задержкой препарата клетками. Считается, что такое необратимое воздействие обеспечивает эффективность препарата при схемах с прерывистой дозировкой [19].

Немитотический механизм действия

В недавних исследованиях было показано, что эрибулин обладает немитотическими эффектами, которые попадают в 3 категории: влияние на ремоделирование кровеносных сосудов опухоли и перфузию, феномен эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и снижение способности к миграции и инвазии. С точки зрения активности эти немитотические эффекты проявляются в выжившей остаточной опухоли, включая составляющие ее опухолевые клетки, после антимитотической, цитотоксической активности эрибулина. Доказательства этих немитотических механизмов, полученные в доклинических и клинических исследованиях, приведены ниже.

Влияние на ремоделирование кровеносных сосудов опухоли и перфузию

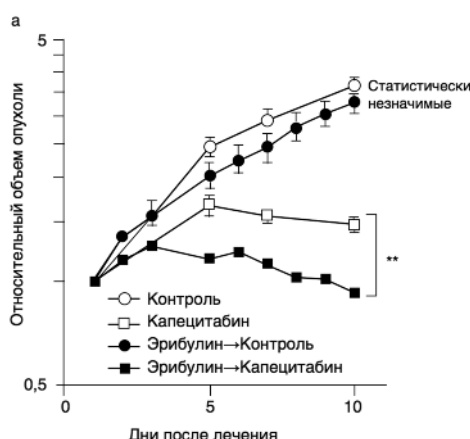
Влияние на ремоделирование кровеносных сосудов опухоли и перфузию было описано Y.Funahashi и соавт. в 2014 г. [14]. Используя модели ксенотрансплантата трижды негативного (ТН) РМЖ человека, они показали, что однократная доза эрибулина улучшает перфузию ядер опухоли в течение 5 дней. Этот эффект не зависел от подавления роста опухоли, поскольку наблюдаемое в том же исследовании ингибирование роста опухоли капецитабином не приводило к увеличению перфузии. Авторы установили, что увеличение перфузии, наступавшее после лечения эрибулином, было связано с изменениями в кровеносных сосудах опухоли: увеличилась как плотность микрососудов, так и доля мелких сосудов [14]. Аналогичные результаты были получены в более поздних исследованиях, которые показали, что эрибулин увеличивает перфузию опухоли в моделях ксенотрансплантатов саркомы мягких тканей (СМТ), включая лейомиосаркому и липосаркому [6, 20].

Индукцированные эрибулином изменения в кровеносных сосудах опухоли, наблюдаемые как при РМЖ, так и при СМТ, имеют, вероятно, благоприятный характер по нескольким причинам. Эти изменения связаны с уменьшением гипоксии, которая, как известно, является движущей силой в развитии как рефрактерности к терапии, так и метастазирования [6, 14]. На моделях опухолевых ксенотрансплантатов было показано, что лечение эрибулином приводит к подавлению генов, отвечающих за сигнальные каскады, активируемые гипоксией, в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), Notch,

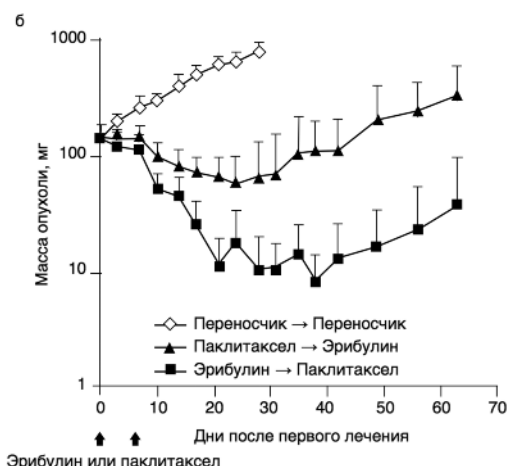
Eph и Wnt-сигнальные пути [14]. Важно подчеркнуть, что в моделях ангиогенеза *in vitro* не наблюдалось значительного снижения экспрессии VEGF. Поэтому снижение экспрессии VEGF *in vivo*, активируемое гипоксическим микроокружением опухоли, подтверждает концепцию, что индуцированная эрибулином гипоксия, обусловленная ремоделированием кровеносных сосудов, вызывает, по крайней мере частично, указанные изменения в регуляции генов. Доказательством этой концепции также может служить снижение маркера гипоксии карбоангидразы 9 (CA9), наблюдаемое в моделях ксенотрансплантата после воздействия эрибулина [14]. Другим потенциальным полезным эффектом эрибулининдуцированного ремоделирования сосудов и увеличения перфузии может быть улучшение доставки в опухоль и, следовательно, повышение эффективности вводимых в дальнейшем лекарств.

Это особенно актуально в случае остаточной опухоли, не исчезнувшей после лечения другими химиопрепаратами. Доклинические исследования, проведенные на моделях ксенотрансплантата РМЖ человека, подтверждают способность эрибулина улучшать доставку лекарств, вводимых в последующем. Например, было показано, что предварительное лечение эрибулином приводит к повышению противоопухолевой активности капецитабина (рис. 1) [14]. Кроме того, в доклиническом исследовании введение однократной дозы эрибулина с последующим введением через неделю однократной дозы паклитаксела было более эффективным, чем при обратной последовательности – введение паклитаксела перед эрибулином [21]. Таким образом, эти данные подтверждают концепцию, что воздействие эрибулина на ремоделирование сосудов опухоли приводит к улучшению перфузии, снижению гипоксии

Рис. 1. Эффекты предварительного лечения эрибулином на противоопухолевую активность капецитабина (а) и паклитаксела (б) на модели ксенотрансплантата РМЖ человека MDA-MB-231.



Примечание. Показано влияние предварительного лечения эрибулином на противоопухолевую активность капецитабина на модели ксенотрансплантата РМЖ человека MDA-MB-231 у голых мышей. Когда у 24 голых мышей средние объемы ксенотрансплантата опухоли MDA-MB-231 достигли приблизительно 200 мг, их рандомизировали на контрольную группу (не получавших лечение 6 мышей), группу капецитабина (540 мг/кг ежедневно в течение 8 дней, *per os*, 6 мышей) и группу эрибулина (1,0 мг/кг, разовая доза, внутривенно, 12 мышей). После проведенного лечения, когда через 12 дней в группе эрибулина объемы опухоли восстановились примерно до первоначального размера (т.е. приблизительно до 200 мг), мышей, получавших эрибулин, снова рандомизировали на новые группы: 1-я – контрольная группа, предварительно леченная эрибулином (никакого дальнейшего лечения, 6 мышей), 2-я – группа капецитабина, предварительно леченная эрибулином (540 мг/кг ежедневно в течение 8 дней, *per os*, 6 мышей). Дни рандомизации исходной группы, не получавшей лечения (24 мыши), и группы, предварительно получавшей эрибулин (12 мышей), считались первым днем для приводимого визуального сравнения. Данные включают: среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM). * $p < 0,05$ vs после лечения эрибулином по t-критерию Стьюдента. Адаптировано с разрешения Y.Funahashi и соавт. [14].



Примечание. Противоопухолевый эффект паклитаксела после приема эрибулина был значительно выше, чем у эрибулина после приема паклитаксела. Эрибулин вводили 1 раз в дозе 1 мг/кг на 0 или 7-й день, а паклитаксел вводили 1 раз в дозе 40 мг/кг на 7 или 0-й день соответственно. Адаптировано с разрешения Y.Ozawa и соавт. [21].

посредством модуляции экспрессии генов и улучшению доставки лекарств.

Эффекты эрибулина на кровеносные сосуды опухоли прямо противоположны установленным эффектам других таргетных препаратов, действие которых направлено на микротрубочки, которые обычно обозначаются как анти-

ангиогенезные или сосудоразрушительные [22–24]. Эти различия, вероятно, обусловлены различиями между молекулярными механизмами эрибулина и других препаратов – ингибиторов микротрубочек. Например, хотя паклитаксел и эрибулин имеют сходное влияние на экспрессию генов в эндотелиальных клетках, их эффекты на сосудистые перичиты заметно отличаются, перекрываясь в затронутых генах в клетках этого типа только на 12% [25]. Такое дифференцированное влияние на экспрессию гена перичитов может объяснить тот факт, что эрибулин нарушает взаимодействие между перичитами и эндотелиальными клетками в большей степени, чем паклитаксел, что приводит к усилению антисосудистых эффектов [25].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода

ЭМП – это процесс, при котором клетки эпителиального происхождения приобретают мезенхимальный фенотип, что является следствием эпигенетически обусловленных изменений в генах и экспрессии белков, ведущих к превращению клеток с эпителиальными характеристиками, которые в основном стационарные, в клетки с мезенхимальными характеристиками, которые способны к миграции и инвазии [26]. ЭМП лежит в основе метастатического распространения опухолевых клеток и может также способствовать развитию химио- и радиорезистентности, самообновлению стволовых клеток [27] и иммуносупрессии [28]. ЭМП запускается различными сигналами, поступающими из микроокружения опухоли, включая гипоксию, некоторые провоспалительные цитокины, компоненты внеклеточного матрикса и механические свойства местной среды [29]. ЭМП является динамическим состоянием, которое может изменяться в обратном направлении (реверс), переходя в состояние, называемое мезенхимально-эпителиальным переходом – МЭП (рис. 2) [26]. Доклинические исследования показали, что эрибулин способен вызывать реверс ЭМП в культивируемых клетках ТН РМЖ человека [15]. В исследовании профилирования экспрессии генов эрибулин подавлял 13 генов, связанных с ЭМП в клеточных линиях РМЖ [30]. Кроме того, регуляция генов, отвечающих за ЭМП, может служить биомаркером для ответа на эрибулин, поскольку модели РМЖ, при которых наблюдалась сверхэкспрессия этих генов, были чувствительны к эрибулину, но не к паклитакселу [30]. Действительно, резистентность к паклитакселу ассоциируется с ЭМП [31] в клетках РМЖ, в противоположность установленным эффектам эрибулина. И наконец, Z.Dezso и соавт. предположили, что эти результаты потенциально указывают на профиль экспрессии гена ЭМП/МЭП, что позволит идентифицировать группы пациентов, которые могут получить большую пользу от лечения эрибулином по сравнению с терапией паклитакселом [30].

В доклинических исследованиях получены убедительные доказательства, подтверждающие идею о том, что эрибулин способен вызывать реверс ЭМП. В клеточных линиях РМЖ *in vitro* лечение эрибулином увеличивало экспрессию генов эпителиальных маркеров (CDH1 и KRT18), одновременно снижая уровни мезенхимальных маркеров (CDH2, VIM, TWIST1, SNAI2, ZEB1 и ZEB2), приводя к реверсу ЭМП после 7 дней воздействия эрибулина [15]. Подобные сдвиги в профиле уровня экспрессии белка ЭМП/МЭП, индуцированные эрибулином, наблюдали также на модели ксенотрансплантата опухоли молочной железы *in vivo* [15]. С использованием анализа белка в модели неракового ЭМП было показано, что эрибулин вызывает реверс ЭМП, по меньшей мере частично, посредством ингибирования трансформирующего фактора роста β (TGF- β)/Smad-сигнального пути [15], процессы, которые могут быть связаны с нарушением взаимодействия между белками Smad и микротрубочками после присоединения эрибулина [15, 32]. В недавнем исследовании N.Dybdal-Hargreaves и соавт. также было высказано предположение, что эффекты эрибулина на экспрессию Е-кадгерина во время реверса ЭМП обусловлены нарушением взаимодействия между микротрубочками и сигнальными скаффолд-комплексами, состоящими из p130Cas и фосфорилированного Src, ведущему к устранению тонического ингибирования экспрессии Е-кадгерина на клеточной поверхности [33].

Вызванный эрибулином реверс ЭМП также был установлен и для других моделей рака. При исследовании эффекта эрибулина в отношении клеточных линий трех видов плоскоклеточной карциномы ротовой полости (ПМКР) эрибулин проявлял примерно в 100 раз большую активность против клеточной линии с мезенхимальным фенотипом по сравнению с двумя другими клеточными линиями с эпителиальными фенотипами [34]. Наряду с ингибированием роста эрибулин также вызывал реверс ЭМП в клеточной линии мезенхимальной ПМКР, что проявлялось характерными изменениями в экспрессии эпителиальных и мезенхимальных маркеров. Примечательно, что в этих же клетках эрибулин активировал рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), что приводило к формированию *de novo* чувствительности к рост-подавляющим эффектам моноклонального антитела против EGFR цетуксимаба. Эрибулин также блокировал TGF- β -индуцированный ЭМП в одной из линий ПМКР с эпителиальным фенотипом [34]. Результаты этих исследований указывают на способность эрибулина инициировать ответ в виде дифференцировки клеток в ПМКР, включая реверс ЭМП (или блокирование его запуска TGF- β) и активацию EGFR-сигнальных путей, которые могут снова становиться доступными для анти-EGFR-препаратов. Отсюда следует, что совместное применение эрибулина и цетуксимаба может быть особенно эффективным при анти-EGFR-рефрактерных видах рака ввиду синергического взаимодействия между двумя препаратами [34].

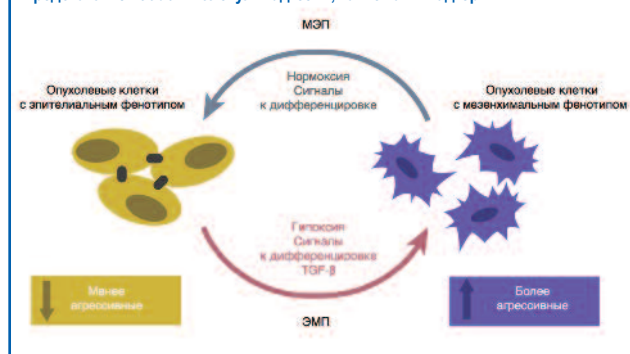
Недавнее доклиническое исследование M.Asano и соавт. показало комбинаторный противоопухолевый эффект эрибулина и ингибитора EGFR-киназы эрлотиниба на модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легкого [35], что также свидетельствует в пользу потенциального клинического использования эрибулина в сочетании с анти-EGFR-препаратами.

В доклинических моделях СМТ эрибулин также активировал дифференцировку клеток, хотя и другим путем, чем тот, который имел место в моделях РМЖ [6]. Основываясь только на результатах исследований РМЖ, можно было ожидать увеличения эпителиальных и снижения мезенхимальных маркеров в клеточных линиях липосаркомы и лейомиосаркомы, однако этого не наблюдалось. Вместо этого обработка эрибулином этих типов клеток вызывала дифференцировку, сопровождавшуюся повышенной экспрессией адипоцитов и маркеров дифференцировки гладкомышечных клеток в клеточных линиях липосаркомы и лейомиосаркомы соответственно [6]. Таким образом, становится понятным, что эрибулин является индуктором дифференцировки клеток, причем фенотипическое направление таких эффектов зависит от их происхождения: эрибулин индуцирует более дифференцированный эпителиальный фенотип при РМЖ (происхождение этого типа клеток – эпителий) и еще более дифференцированный мезенхимальный фенотип при липосаркоме и лейомиосаркоме (происхождение этого типа клеток – мезенхима).

Влияние на миграцию, инвазию и метастазирование

Хорошо известно, что эпителиальные раки с мезенхимными фенотипами более склонны к инвазивному росту и метастазированию [36]. В соответствии с этой концепцией в доклинических исследованиях было показано, что в клеточных линиях РМЖ, где эрибулин вызывает реверс ЭМП, препарат также снижает способность опухолевых клеток к миграции и инвазии *in vitro* [15]. Другое исследование продемонстрировало, что предварительное лечение клеток эрибулином значительно уменьшало эту способность, что также сопровождалось существенным увеличением выживаемости [15]. В обоих исследованиях эффекты эрибулина были более выраженными в сравнении с активным метаболитом капецитабина 5-фторурацилом [15]. Примечательно, что в экспериментальной модели метастазирования *in vivo* в контрольной группе и группе 5-фторурацила наблюдалась 100% смертность к 15 и 21-му дням соответственно; при этом в группе эрибулина 60% животных были все еще живы на 80-й день в конце исследования [15]. Хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять

Рис. 2. Раковые клетки могут обратно изменять фенотип с помощью процессов ЭМП и МЭП. Черные овалы, соединяющие эпителиальные клетки слева, представляют собой молекулы адгезии, такие как Е-кадгерин.



связь между влиянием эрибулина на миграцию и инвазию и его способностью вызывать реверс ЭМП, центральная роль ЭМП в активации инвазии и метастазирования [37, 38] предполагает причинную связь между этими биологическими процессами.

Дополнительные доказательства, подтверждающие потенциальные антиинвазивные эффекты эрибулина, получены в доклинических исследованиях на моделях аденокарциномы тонкого кишечника (АТК) [39]. При соответствующих концентрациях эрибулин значительно ингибировал рост клеток АТК SIAC1 *in vitro* и подавлял рост опухоли в модели ксенотрансплантата АТК SIAC1 *in vivo*. Кроме того, эрибулин подавлял сигнальный путь Wnt/ β -катенин, что приводило к снижению уровня β -катенина. Снижение уровня как дикого типа, так и мутантного β -катенина предполагает, что эрибулин может обладать противоопухолевой активностью в АТК и может действовать через механизмы, влияющие на стабильность β -катенина [39]. Поскольку сигнальный путь Wnt/ β -катенин имеет отношение к формированию инвазивной опухоли [40], эти исследования предлагают механизм, посредством которого эрибулин может модифицировать поведение опухоли и ее микроокружение, что приводит к менее агрессивному, менее инвазивному фенотипу опухоли.

Другие немитотические эффекты эрибулина

В дополнение к немитотическим эффектам эрибулина на кровеносные сосуды опухоли, ЭМП, а также на миграцию и инвазию были показаны другие виды активности эрибулина в доклинических моделях рака. Например, в исследовании с использованием клеточных линий РМЖ эрибулин значительно уменьшал долю раковых стволовых клеток (РСК) как в эстроген-рецептор-позитивных, так и в эстроген-рецептор-негативных клеточных линиях [41], что предполагает возможность того, что анти-РСК-активность эрибулина может способствовать увеличению ОВ, наблюдаемому у пациентов с метастатическим РМЖ. Интересно, что способность эрибулина связываться с микротрубочками может фактически способствовать немитотическим механизмам действия препарата. В дополнение к их участию в сборке митотического веретена микротрубочки играют важную роль в интерфазных (немитотических) клетках, помогая регулировать передачу сигнала и внутриклеточный перенос. Например, ингибирование эрибулином сигнального пути TGF- β /Smad приводит к снижению ядерной локализации Smad2/3 [32] – эффект, опосредованный ингибированием эрибулином динамики микротрубочек и базирующийся на связывании белков Smad с микротрубочками [42, 43]. Ингибирование сигнального пути TGF- β /Smad эрибулином в конечном итоге подавляет транскрипцию и экспрессию белка Snail [32], ключевого фактора транскрипции, запускающего ЭМП [44]. Кроме того, исследования механизмов, посредством которых эрибулин увеличивает экспрессию Е-кадгерина на клеточной поверхности, показали, что деполимеризация микротрубочек, индуцированная эрибулином, подавляет взаимодействие между Src и сигнальным скаффолдом p130Cas, что вызывает снижение фосфо-Src в

Обобщенные данные доклинических и клинических исследований, подтверждающие немитотические механизмы действия эрибулина		
Немитотический механизм	Доклинические доказательства	Клинические доказательства
Ремоделирование кровеносных сосудов	- Повышенная перфузия и плотность микрососудов в ксенотрансплантатах РМЖ [14] - Повышенная перфузия в моделях ксенотрансплантата CMT [6, 20] - Сниженная экспрессия генов, регулирующих гипоксию [14] - Улучшенная противоопухолевая активность препаратов при последующем лечении [14, 21]	- Значительное снижение деоксигенированного гемоглобина с соответствующим увеличением насыщения кислородом опухолей молочной железы после лечения эрибулином [51] - Снижение внутриклеточной гипоксии в опухоли молочной железы после лечения эрибулином (кейс-исследование) [52] - Значительное увеличение окрашивания эндотелиальных клеток при биопсии опухолей после неoadъювантной терапии эрибулином/циклофосфамидом [53]
Реверс ЭМП (РМЖ, ПМКР)	- Повышенная экспрессия эпителиальных генов и белковых маркеров и сниженная экспрессия мезенхимальных генов и белковых маркеров в клеточных линиях РМЖ и моделях ксенотрансплантата опухоли [15] - Быстрое развертывание эпителиального маркера Е-кадгерина на клеточной поверхности после лечения эрибулином клеток ТН РМЖ [33] - Стимуляция генных путей, связанных с ЭМП/МЭП, была предиктором чувствительности к эрибулину в моделях РМЖ [30] - Стимуляция Е-кадгерина и ингибирование N-кадгерина, виментина и Snail в клеточной линии ПМКР с исходным мезенхимальным фенотипом [34]	Статистически значимое увеличение опухолевой экспрессии Е-кадгерина и значительное снижение экспрессии маркера гипоксии CA9 [54, 55]
Повышенная дифференцировка (СМТ, ПМКР)	- Повышенная экспрессия маркеров дифференцировки липосаркомы и гладкомышечных клеток в клеточных линиях липосаркомы и лейомиосаркомы соответственно [6] - Стимуляция EGFR с последующим формированием чувствительности к моноклональному антителу против EGFR цетуксимабу в клеточной линии ПМКР с исходным мезенхимальным фенотипом [34]	Пока недоступны
Сниженная способность к миграции, инвазии и метастазированию	- Сниженная способность клеток ТН РМЖ к миграции и инвазии in vitro [15] - Сниженная способность клеток ТН РМЖ к образованию метастазов в экспериментальной модели метастазирования в легких in vivo [15] - Ингибирование роста клеток SIAC1 и подавление роста опухоли в ксенотрансплантате модели АТК у мышей [39] - Снижение экспрессии молекул, вовлеченных в сигнальный путь Wnt/β-катенин, ведущее к снижению уровня β-катенина [39]	Пока недоступны
Снижение иммуносупрессивного микроокружения	Пока недоступны	Статистически значимое снижение экспрессии иммуносупрессивных маркеров PD-L1 и FOXP3 [54]

Примечание. FOXP3 – белок семейства Forkhead P3, SIAC1 – аденокарцинома тонкой кишки.

клеточной мембране, способствуя тем самым быстрому развертыванию внутриклеточного Е-кадгерина на клеточной поверхности [33].

Важно отметить, что микротрубочки также необходимы для внутриклеточного транспорта в нейронах, а именно для перемещения вдоль вытянутых аксонов и дендритов [45]. В связи с этим характер взаимодействия между эрибулином и микротрубочками может обеспечить некоторое клиническое преимущество эрибулина в сравнении с другими таргетными препаратами, действие которых направлено на микротрубочки. На модели периферической нейропатии мышей было показано, что 2-недельный прием эрибулина в максимальной переносимой дозе не влиял на амплитуду или скорость проведения в хвостовом или пальцевом нервах и вызывал более слабые и более редкие морфологические нарушения в ганглиях задних корешков и седалищном нерве в сравнении с приемом максимальной переносимой дозы паклитаксела и иксабепилона [46]. В дальнейшем этими же авторами было продемонстрировано, что нейропатия у мышей, индуцированная паклитакселом, обострялась в меньшей степени в случае последующего лечения эрибулином по сравнению с лечением паклитакселом [47]. Это можно объяснить, по крайней мере частично, наблюдением, что при анализе подвижности везикул зависимый от микротрубочек аксонный транспорт in vitro подавлялся эрибулином в меньшей степени, чем паклитакселом, иксабепилоном или винкристином [48]. В совокупности эти доклинические исследования нейро-

патии согласуются с клиническими наблюдениями, предполагая, что эрибулин вызывает или обостряет более низкие уровни нейротоксичности, миалгии/артралгии или общей слабости у пациентов по сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами, действие которых направлено на микротрубочки [49, 50].

В целом, принимая во внимание потенциальную терапевтическую значимость множества немитотических процессов, на которые действует эрибулин, представляется вероятным, что такие эффекты способствуют уникальным паттернам клинической активности эрибулина. В рандомизированных III фазы исследованиях эрибулина пациенты с метастатическим РМЖ и прогрессирующей СМТ продемонстрировали статистически значимое улучшение ОВ с незначительным эффектом или отсутствием эффекта на выживаемость без прогрессирования [1, 2]. Концептуально это означает, что в остаточных опухолях после прогрессирования произошли изменения, которые в конечном итоге ведут к увеличению выживаемости. Например, индуцируемое эрибулином ремоделирование кровеносных сосудов опухоли, ведущее к повышению перфузии, может увеличить доставку и, следовательно, эффективность вводимых в последующем лекарств [14]. Равным образом активируемый эрибулином реверс ЭМП может снизить самовоспроизводство РСК, а также уменьшить тенденцию раковых клеток к инвазии и метастазированию, оба эти эффекта способствуют увеличению выживаемости даже после прогрессирования [15].

Клинические данные, подтверждающие немитотические механизмы действия эрибулина

Появляющиеся клинические данные подтверждают немитотические механизмы действия эрибулина, которые были первоначально определены в доклинических условиях. Именно такие механизмы могут объяснить те уникальные терапевтические эффекты эрибулина, о которых свидетельствуют данные широкомасштабных рандомизированных клинических исследований. Обобщенные данные доклинических и клинических исследований, подтверждающие различные механизмы действия эрибулина, представлены в таблице.

Клинические доказательства способности эрибулина вызывать ремоделирование сосудов были получены в исследованиях с использованием различных методов. Например, S.Ueda и соавт. [51] применили диффузную оптическую спектроскопическую визуализацию (DOSI), неинвазивный метод инфракрасной визуализации, для оценки состояния оксигенации опухолей молочной железы у пациенток до и через 7 дней после однократного приема эрибулина. Руководствуясь ультразвуковым картированием для определения границ опухоли, авторы измеряли концентрацию оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина в ней, на основании чего определялось общее насыщение кислородом опухоли. Полученные результаты показали статистически значимое снижение деоксигенированного гемоглобина с соответствующим увеличением насыщения кислородом опухолей молочной железы через 7 дней после однократного введения пациенткам эрибулина. В другой части этого же исследования единственным статистически значимым эффектом после однократного введения моноклонального антитела против VEGF бевацизумаба было снижение оксигенированного гемоглобина, что концептуально противоположно действию эрибулина и поэтому подчеркивает различия между сосудистыми эффектами этих двух препаратов [51]. Чтобы доказать, что повышение оксигенации опухоли в целом было связано со снижением внутриклеточной гипоксии, S.Ueda и соавт. [52] использовали ^{18}F -фтормисонидазол-позитронно-эмиссионную/компьютерную томографию, а также DOSI для измерения как внутриклеточной гипоксии, так и общего насыщения опухоли кислородом соответственно после 3 циклов лечения эрибулином у пациентки с РМЖ. Результаты DOSI подтвердили, что, так же как и после введения однократной дозы эрибулина в предыдущем исследовании [51], лечение эрибулином, включающее 3 цикла (6 доз), тоже приводило к увеличению общего насыщения опухоли кислородом. Важно отметить, что результаты ^{18}F -фтормисонидазол-позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии подтвердили соответствующее уменьшение внутриклеточной гипоксии. Эти два исследования [51, 52] показали, что у пациенток с РМЖ лечение эрибулином приводит к повышению оксигенации опухоли и снижению внутриклеточной гипоксии. Тот факт, что эти эффекты у пациенток с РМЖ обусловлены увеличением плотности микрососудов в опухоли, которое было показано в доклинических моделях [14], подтвержден работой D.Yardley и соавт. [53], показавшей статистически значимое увеличение окрашивания анти-CD31-эндотелиальных клеток в биоптате опухоли, взятом после неoadъювантной терапии эрибулин-циклофосфамидом, в сравнении с биоптатом опухоли до лечения. Хотя численное увеличение окрашивания анти-CD31 также наблюдалось в группе сравнения, получавшей неoadъювантную терапию доцетаксел-циклофосфамидом, это увеличение не было статистически значимым, что исключало какую-либо роль циклофосфамида в группе эрибулин-циклофосфама и подтверждало концепцию, что действие эрибулина на ремоделирование сосудов уникально, а не является просто эффектом, общим для всего класса препаратов, действие которых направлено на микротрубочки.

Появляющиеся данные клинических исследований также подтверждают немитотические механизмы эрибулина, которые включают фенотипические изменения, связанные с реверсом ЭМП при РМЖ. В исследовании с участием пациенток с местно-распространенным или метастатическим

РМЖ W.Goto и соавт. [54] взяли парную биопсию опухолей у пациенток, получавших лечение эрибулином, 5 из которых продемонстрировали клинический ответ (частичный ответ). Среди пациенток, у которых наблюдался ответ на терапию, 5 из 5 показали статистически значимое увеличение опухолевой экспрессии эпителиального маркера Е-кадгерина, причем 4 из 5 респонденток также показали значительное снижение экспрессии маркера гипоксии CA9 [54, 55]. Эти результаты согласуются не только с выявленными в доклинических исследованиях механизмами действия эрибулина, ведущими к реверсу ЭМП и уменьшению гипоксии, но также с тем, что такие немитотические эффекты эрибулина могут способствовать его терапевтическим эффектам. В этом же исследовании авторы также изучали экспрессию различных иммунных маркеров до и после лечения эрибулином, включая CD8, белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD1), лиганд запрограммированной клеточной смерти 1-го типа (PD-L1), PD-L2 и маркер регуляторных Т-клеток (Treg) FOXP3 [54]. Примечательно, что у тех же 5 из 5 пациенток, ответивших на лечение, терапия эрибулином приводила к статистически значимому снижению экспрессии иммунодепрессантов PD-L1 и FOXP3 [54]. Учитывая уже установленную связь между ЭМП и иммуносупрессией [56, 57], заманчиво предположить, что вызываемый эрибулином реверс ЭМП и уменьшение гипоксии в опухолях этих пациенток могли также привести к уменьшению иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

Индукцированные морфологические изменения и стимуляция маркеров дифференцировки, наблюдаемые в доклинических исследованиях, могут быть особенно важны для определенных типов СМТ, например дедифференцированной липосаркомы. В III фазе исследования у пациентов с прогрессирующей лейомиосаркомой и липосаркомой эрибулин продемонстрировал впечатляющую активность у пациенток с дедифференцированной липосаркомой, показав приблизительно 10-месячное увеличение медианы ОВ в сравнении с дакарбазином (18,0 мес vs 8,1 мес; отношение рисков 0,43; 95% доверительный интервал 0,23–0,79) [58], что может указывать на эрибулин-индуцированную дифференцировку раковых клеток. Эрибулин также продемонстрировал беспрецедентную активность при плеоморфной липосаркоме, агрессивной и высокорезистентной злокачественной опухоли (медиана ОВ 22,2 мес vs 6,7 мес; отношение рисков 0,18; 95% доверительный интервал 0,04–0,85), хотя и у небольшого числа пациентов (n=23) [58]. Имеются доказательства, что немитотические механизмы эрибулина могут быть полезны и для других видов СМТ, включая лейомиосаркому. В исследовании с участием пациенток с лейомиосаркомой протеомный и геномный анализ выявил повышенные уровни эпителиального маркера Е-кадгерина в подгруппе лейомиосаркомы, что ассоциировалось с лучшей выживаемостью [59]. Это позволило авторам исследования прийти к заключению, что МЭП, опосредованный репрессором Е-кадгерина Slug, является клинически благоприятным процессом [59], что согласуется с антипролиферативным и индуцирующим дифференцировку эффектами эрибулина, наблюдаемыми в доклинических моделях лейомиосаркомы [6]. В III фазе исследования эрибулина при саркоме увеличения ОВ не наблюдалось в подгруппе пациенток с лейомиосаркомой [2]. Тем не менее отмечались объективные ответы у пациенток с лейомиосаркомой [2]. В настоящее время также существует интерес к использованию препаратов с новыми антиангиогенными и ремоделирующими сосуды свойствами для терапии сосудистых сарком (например, ангиосарком или солитарных фиброзных опухолей) [60].

Другой клинический пример изменений в сторону менее агрессивных опухолевых фенотипов, индуцируемых эрибулином, можно получить из анализа неoadъювантного исследования II фазы SOLT11007 [61]. В этом исследовании был проведен прогнозный анализ профилирования экспрессии генов с помощью микроматрицы с 50 генами (PAM50) [62] РМЖ с целью классификации опухолей на 1 из 5 подтипов в начале исследования и после 1 и 4-го циклов неoadъювантного лечения эрибулином [61]. Из 83 пациен-

ток в начале исследования 38,6% и 39,8% были классифицированы как имеющие люминальный А и люминальный В подтипы РМЖ соответственно. После одного цикла лечения эрибулином (82 пациентки) доля люминальных В опухолей снизилась до 31,7%, а доля люминальных А опухолей – увеличилась до 41,5%. Примечательно, что после 4 циклов лечения эрибулином (73 пациентки) количество люминальных В опухолей снизилось наполовину от исходных показателей: 19,2%; в то же время количество люминальных А опухолей увеличилось до 57,5%. Процент опухолей нелюминального подтипа (HER2-обогащенный, нормоподобный и базальноподобный) оставался относительно постоянным – на уровне 21,6, 26,8 и 23,3% в начале исследования, после 1 и 4-го циклов соответственно, указывая на то, что большинство индуцируемых эрибулином фенотипических изменений можно объяснить переходом от люминального В к люминальному А подтипу. В то время как оба подтипа – и люминальный А, и люминальный В – часто являются эстроген-рецептор-позитивными, люминальные А опухоли обычно менее агрессивны и более гормонально чувствительны, что приводит к лучшему долгосрочному прогнозу [63]. Напротив, опухоли люминального В подтипа обычно более агрессивны и характеризуются гормональной нечувствительностью. Исследование показало, что полный патологический ответ на лечение эрибулином более вероятно возникал у пациенток с люминальным В фенотипом по сравнению с люминальным А фенотипом. Таким образом, интригующее значение результатов SOLT11007 заключается в том, что терапия эрибулином может вызывать повышение гормональной чувствительности у пациенток с опухолями люминального В подтипа, что, в свою очередь, является обоснованием для совместного использования эрибулина и гормональной терапии у пациенток, у которых первоначально наблюдался люминальный В подтип опухоли [61].

В недавней работе K.Kobayashi и соавт. [64] исследовали время до констатации неэффективности лечения (ВНЛ) при эндокринной терапии у 25 пациенток в постменопаузе с люминальным метастатическим РМЖ, получавших по крайней мере 2 курса эндокринной терапии до эрибулина и по крайней мере 1 курс эндокринной терапии после эрибулина. Не вызывает удивления, что у 76% пациенток ВНЛ было короче при 2-м курсе эндокринной терапии по сравнению с 1-м (среднее значение – 8,6 мес), что согласуется с ожидаемым снижением эффективности последующих курсов эндокринной терапии. Тем не менее у 64% пациенток ВНЛ было более длительным при эндокринной терапии сразу после лечения эрибулином по сравнению с эндокринной терапией, непосредственно предшествующей эрибулину (в среднем +1,4 мес), что указывает на повышение эффективности эндокринной терапии после лечения эрибулином. Среди пациенток, у которых отмечалось увеличение продолжительности ВНЛ при 2-м курсе эндокринной терапии, время удлинения было одинаковым у всех пациенток, независимо от того, проводилась эндокринная терапия до или после лечения эрибулином (в среднем 2,8 и 3,4 мес соответственно). В то же время процент пациенток с более длительным ВНЛ был значительно выше (64% vs 24%; $p=0,018$) среди тех, которые получали эрибулин перед 2-м курсом эндокринной терапии, в сравнении с теми, которые получали после него. В целом эти данные согласуются с выводами, полученными в SOLT11007, и подтверждают концепцию, что лечение эрибулином при люминальном РМЖ может увеличить гормональную чувствительность опухоли вследствие индуцируемых эрибулином фенотипических сдвигов от люминального В к люминальному А подтипу. Более того, эти результаты подтверждают идею, что эрибулин улучшает ответ на последующие курсы терапии, включая эндокринную терапию.

Значение для клинической практики

В фазе III исследования эрибулина при лечении рецидивирующего или метастатического РМЖ у пациенток, получавших эрибулин, значительно улучшилась ОВ по сравнению с теми, кто получал лечение по выбору врача (13,1 мес vs 10,6 мес; отношение рисков 0,81; 95% доверительный интервал

0,66–0,99) [1]. Более того, при независимом анализе у пациенток, получавших эрибулин, частота объективных ответов была значительно выше (12% vs 5%; $p=0,002$). Обнаружение немитотических механизмов действия эрибулина поднимает вопрос об его использовании в клинике. Известно, что многие виды неоплазий зависят от биологических процессов, на которые, как теперь известно, влияет эрибулин. Эти виды злокачественных опухолей включают не только прогрессирующих РМЖ и прогрессирующую липосаркому, резистентные к лечению другими химиопрепаратами (сегодняшние показания к назначению эрибулина), но и другие виды неоплазий, что подчеркивает необходимость дальнейшей клинической оценки эрибулина при опухолях, которые зависят от таких процессов [29]. В целом немитотические механизмы эрибулина, по-видимому, играют роль в потенциальной эффективности препарата за счет увеличения перфузии опухоли, снижения метастатического потенциала и изменения морфологии и фенотипа опухоли. Например, реверс ЭМП, наблюдаемый в доклинических и клинических исследованиях, может быть особенно актуальным для увеличения выживаемости, обеспечиваемой эрибулином при метастатическом РМЖ, когда фенотипическое превращение тесно связано с миграцией клеток и инвазией первичных опухолей [65].

Возможность использования комбинированной терапии, включая сочетание эрибулина с иммунотерапией, представляет клинический интерес. Например, в недавно опубликованном исследовании I фазы при использовании комбинации эрибулин плюс баликсафортид (антагонист CXCR4) у пациенток с HER2-негативным метастатическим РМЖ частота объективного ответа составила 30% ($n=54$) [66]. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были повышенная утомляемость, нейтропения, инфузионные реакции, алоpecia, запоры и тошнота. Следует отметить, что, основываясь на этих результатах, в апреле 2018 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США предоставило статус ускоренного рассмотрения комбинации баликсафортид плюс эрибулин для лечения пациенток с HER2-негативными опухолями, которые регрессировали после лечения 2 курсами химиотерапии и более при терапии метастатических форм рака [67]. По состоянию на июнь 2018 г. на ClinicalTrials.gov числится более 20 активных исследований, посвященных использованию эрибулина в сочетании с другими препаратами [68].

Более глубокое понимание всего спектра противоопухолевой активности эрибулина поможет улучшить отбор пациентов, у которых терапия эрибулином с наибольшей вероятностью приведет к улучшению состояния. Недавно в группе пациентов с прогрессирующей СМТ была идентифицирована сигнатура микроРНК-биомаркера для ответа на эрибулин [69]. В этом предварительном исследовании пациентов из II фазы исследования саркомы с эрибулином (EORTC испытание 62052 [70]) характер экспрессии микроРНК значительно различался у пациентов, у которых был ответ на лечение эрибулином (определяемый как отсутствие прогрессии на 12-й неделе), и тех, у кого ответа не было. Предварительный анализ мишеней микроРНК подтверждает множественный механизм действия эрибулина, кратко изложенный в этом обзоре. Среди пациентов, ответивших на лечение, сигнатура микроРНК отражала снижение активности генов, вовлеченных в клеточный цикл, выживание клеток и апоптоз, а также активацию генов, вовлеченных в остановку роста, подавление стволовости рака и метастазирования и модуляцию хеморезистентности [69]. Исследование, подтверждающее данные результаты, с использованием образцов ткани из III фазы исследования саркомы еще продолжается (NCT01327885).

Поскольку сегодня уже установлено, что эрибулин непосредственно влияет на микроокружение опухоли, было начато исследование прогностических маркеров, связанных с этими механизмами действия. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ) являются маркерами иммунного ответа и, как было показано, предсказывают терапевтическую эффективность в некоторых моделях рака [71]. В недавнем исследовании была проанализирована распространенность ТИЛ у пациенток с метастатическим РМЖ, получавших эрибулин [72].

Среди пациенток с ТН РМЖ в группе с высоким уровнем ТПЛ в сравнении с группой с низким уровнем ТПЛ значительно улучшились безрецидивная выживаемость и ОВ ($p=0,033$ и $p=0,042$ соответственно). Однако у пациенток с не ТН РМЖ не наблюдалось существенной разницы в безрецидивной выживаемости или ОВ между пациентками с высоким или низким уровнем ТПЛ ($p=0,878$ и $p=0,535$ соответственно) [72]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что наличие ТПЛ может быть способом прогнозирования потенциальной эффективности терапии эрибулином у пациенток с ТН РМЖ.

В целом на основании новых данных о механизмах действия эрибулина вырисовывается картина мощной молекулы с уникальным спектром механизмов и плеiotропными противоопухолевыми эффектами. Воздействуя как на митотические, так и на немитотические механизмы, связанные с раком, с помощью новых путей, эрибулин может быть многообещающим лекарством при многих видах злокачественных заболеваний, в частности при прогрессирующем рефрактерном РМЖ и СМТ. Дальнейшее исследование немитотической активности эрибулина поможет углубить наши знания для усовершенствования способов применения этого препарата – отдельно или в комбинации – и в конечном итоге улучшить исходы лечения пациентов, которые остаются рефрактерными к современным схемам терапии.

Источник финансирования

Эта работа была спонсирована компанией Eisai Inc., которая финансировала помощь в составлении медицинских текстов и редактировании Oxford PharmaGenesis.

Выражение признательности

Авторы хотели бы поблагодарить Эли Бердугу, доктора философии, Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США, за экспертную помощь в редактировании при подготовке этой рукописи. Эта поддержка была профинансирована Eisai Inc.

Конфликт интересов

Брюс АЛиттлфилд является штатным сотрудником Eisai Inc., которая производит и продает клинически приемлемую форму мезилата эрибулина как Халавен®.

Патрик Шоффски получил гонорары (институциональную поддержку) от Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Medpace, Novartis и Swedish Orphan Biovitrium; консалтинговая/консультативная роль (институциональная поддержка) для 6th Element Capital, Adaptimmune, Amcure, AstraZeneca, Bayer, Blueprint Medicines, BMS, Boehringer Ingelheim, Cristal Therapeutics, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Epizyme, Genzyme, Ipsen, Loxo Oncology, Medpace, Nektar, Novartis, Philogen, Piquar Therapeutics, Plexxikon; бюро спикеров (институциональная поддержка) от Bayer, Eisai, Eli Lilly, GSK, Novartis, PharmaMar, Swedish Orphan Biovitrium; финансирование исследований (институциональная поддержка) от Bayer, Blueprint Medicines, Cobiores nv, Exelixis, GSK, Novartis, Plexxikon; проезд, проживание и расходы от 6th Element Capital, Adaptimmune, Amcure, AstraZeneca, Bayer, Blueprint Medicines, BMS, Boehringer Ingelheim, Cristal Therapeutics, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Epizyme, Genzyme, GSK, Ipsen, Loxo Oncology, Medpace, Nektar, Novartis, PharmaMar, Philogen, Piquar Therapeutics, Plexxikon, Swedish Orphan Biovitrium.

Хавьер Кортез получил гонорары от Roche, Novartis, Eisai, Celgene и Pfizer; консалтинг/консультации для Roche, Celgene, AstraZeneca, Cellestia Biotech, Biothera и Merus.

Все авторы одобрили окончательный вариант статьи и ее представление.

Долевой вклад

Все авторы принимали участие в написании и правке этой рукописи и одобрили окончательный вариант для ее представления.

Литература/References

- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–23.
- Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1629–37.
- Halaven (eribulin mesylate) injection [prescribing information]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc.; 2016.
- Halaven 0.44 mg/ml solution for injection [summary of product characteristics]. Hertfordshire, UK: Eisai Europe Limited.
- Towle MJ, Nomoto K, Asano M et al. Broad spectrum preclinical antitumor activity of eribulin (HalavenR): optimal effectiveness under intermittent dosing conditions. *Anticancer Res* 2012; 32: 1611–9.
- Kawano S, Asano M, Adachi Y, Matsui J. Antimitotic and non-mitotic effects of eribulin mesylate in soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1553–61.
- Towle MJ, Salvato KA, Budrow J et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res* 2001; 61: 1013–21.
- Kolb EA, Gorlick R, Reynolds CP et al. Initial testing (stage 1) of eribulin, a novel tubulin binding agent, by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1325–32.
- Hirata Y, Uemura D. Halichondrins – antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem* 1986; 58: 701–10.
- Bai RL, Paull KD, Herald CL et al. Halichondrin B and homobalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. *J Biol Chem* 1991; 266: 15882–9.
- Ludueña RF, Roach MC, Prasad V, Pettit GR. Interaction of halichondrin B and homobalichondrin B with bovine brain tubulin. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 421–7.
- Jordan MA, Kamath K, Manna T et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1086–95.
- Doodbi H, Prota AE, Rodríguez-García R et al. Termination of protofilament elongation by eribulin induces lattice defects that promote microtubule catastrophes. *Curr Biol* 2016; 26: 1713–21.
- Funabashi Y, Okamoto K, Adachi Y et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014; 105: 1334–42.
- Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505.
- Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res* 2004; 64: 5760–6.
- Okounieva T, Azarenko O, Wilson L et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2003–11.
- Smith JA, Wilson L, Azarenko O et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry* 2010; 49: 1331–7.
- Towle MJ, Salvato KA, Wels BF et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res* 2011; 71: 496–505.
- Kawano S, Asano M, Adachi Y, Matsui J. Antimitotic effect and complex of nonmitotic effect on tumor biology of eribulin mesylate in soft tissue sarcoma models. Presented at: Japanese Cancer Association, October 6–8, 2016, Yokohama, Japan.
- Ozawa Y, Okamoto K, Adachi M et al. Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. Presented at: EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 18–21, 2014, Spain, Barcelona.
- Kantbou C, Tozer GM. Microtubule depolymerizing vascular disrupting agents: novel therapeutic agents for oncology and other pathologies. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 284–94.

23. Kruczynski A, Poli M, Dossi R et al. Antiangiogenic, vascular-disrupting and anti-metastatic activities of vinflunine, the latest vinca alkaloid in clinical development. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2821–32.
24. Hill SA, Loneragan SJ, Denekamp J, Chaplin DJ. Vinca alkaloids: anti-vascular effects in a murine tumour. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1320–4.
25. Agoulnik SI, Kawano S, Taylor N et al. Eribulin mesylate exerts specific gene expression changes in pericytes and shortens pericyte-driven capillary network in vitro. *Vasc Cell* 2014; 6: 3.
26. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97–110.
27. Liu X, Fan D. The epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: functional and mechanistic links. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1279–91.
28. Dongre A, Rasbidian M, Reinhardt F et al. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to immunosuppression in breast carcinomas. *Cancer Res* 2017; 77: 3982–9.
29. Jung HY, Fattet L, Yang J. Molecular pathways: linking tumor microenvironment to epithelial-mesenchymal transition in metastasis. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 962–8.
30. Dezs Z, Oestreicher J, Weaver A et al. Gene expression profiling reveals epithelial mesenchymal transition (EMT) genes can selectively differentiate eribulin sensitive breast cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e106131.
31. Yang Q, Huang J, Wu Q et al. Acquisition of epithelial-mesenchymal transition is associated with *Slp2* expression in paclitaxel-resistant breast cancer cells. *Br J Cancer* 2014; 110: 1958–67.
32. Kaul R, Risinger AL, Mooberry S. Eribulin differentially disrupts TGF- β signaling pathway in BT-549 and HCC1937 breast cancer cell lines. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5–9, 2017, San Antonio, TX, USA. Poster P5-04-04.
33. Dybdal-Hargreaves NF, Risinger AL, Mooberry SL. Regulation of E-cadherin localization by microtubule targeting agents: rapid promotion of cortical E-cadherin through p130Cas/Src inhibition by eribulin. *Oncotarget* 2018; 9: 5545–61.
34. Kitabara H, Hirai M, Kato K et al. Eribulin sensitizes oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab via induction of mesenchymal-to-epithelial transition. *Oncol Rep* 2016; 36: 3139–44.
35. Asano M, Matsui J, Towle MJ et al. Broad spectrum preclinical antitumor activity of eribulin (Halaven®): combination with anticancer agents of differing mechanisms. *Anticancer Res* 2018; 38: 3375–85.
36. Wu Y, Sarkissyan M, Vadgama JV. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer. *J Clin Med* 2016; 5 (2). <https://doi.org/10.3390/jcm5020013>. pii: E13.
37. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 448–56.
38. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 265–73.
39. Suzuki H, Hirata Y, Suzuki N et al. Characterization of a new small bowel adenocarcinoma cell line and screening of anti-cancer drug against small bowel adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2015; 185: 550–62.
40. Jang GB, Kim JY, Cho SD et al. Blockade of Wnt/b-catenin signaling suppresses breast cancer metastasis by inhibiting CSC-like phenotype. *Sci Rep* 2015; 5: 12465.
41. Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashita T et al. Antitumor and anticancer stem cell activities of eribulin mesylate and antiestrogens in breast cancer cells. *Breast Cancer* 2016; 23: 425–36.
42. Dong C, Li Z, Alvarez Jr R, Feng XH, Goldschmidt-Clermont PJ. Microtubule binding to Smads may regulate TGF β activity. *Mol Cell* 2000; 5: 27–34.
43. Dai P, Nakagami T, Tanaka H et al. Cx43 mediates TGF- β signaling through competitive Smads binding to microtubules. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 2264–73.
44. Sánchez-Tilló E, Liu Y, de Barrios O et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3429–56.
45. Kevenaar JT, Hoogenraad CC. The axonal cytoskeleton: from organization to function. *Front Mol Neurosci* 2015; 8: 44.
46. Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res* 2011; 71: 3952–62.
47. Wozniak KM, Wu Y, Farah MH et al. Neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate versus paclitaxel in mice with preexisting neuropathy. *Neurotox Res* 2013; 24: 338–44.
48. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST et al. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2013; 37: 231–9.
49. Vabdat LT, Garcia AA, Vogel C et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 341–51.
50. Vabdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al. Phase II study of eribulin mesylate, a baltic-bondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2954–61.
51. Ueda S, Saeki T, Takeuchi H et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. *Br J Cancer* 2016; 114: 1212–8.
52. Ueda S, Saeki T, Yamane T, Kuji I. Assessing oxygenation response to eribulin in a patient with recurrent breast cancer after resistance to endocrine therapy. *OMICS J Radiol* 2017; 6: 250. <https://doi.org/10.4172/2167-7964.1000250>
53. Yardley DA, Chandra P, Hart L et al. A phase II randomized study with eribulin/cyclophosphamide (ErC) or docetaxel/cyclophosphamide (TC) as neoadjuvant therapy in HER2-negative breast cancer: Final efficacy analysis and results of correlative studies. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8–12, 2015, San Antonio, TX, USA.
54. Goto W, Kasbiwagi S, Asano Y et al. Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer. Presented at: Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 16–20, 2016, New Orleans, LA, USA.
55. Kasbiwagi S, Asano Y, Goto W et al. Mesenchymal-epithelial transition and tumor vascular remodeling in eribulin chemotherapy for breast cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 401–10.
56. Chen L, Gibbons DL, Goswami S et al. Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. *Nat Commun* 2014; 5: 5241.
57. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol* 2017; 11: 805–23.
58. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G et al. Activity of eribulin in patients with advanced liposarcoma demonstrated in a subgroup analysis from a randomized phase III study of eribulin versus dacarbazine. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3433–9.
59. Yang J, Eddy JA, Pan Y et al. Integrated proteomics and genomics analysis reveals a novel mesenchymal to epithelial reverting transition in leiomyosarcoma through regulation of slug. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9: 2405–13.
60. Cioffi A, Reichert S, Antonescu CR, Maki RG. Angiosarcomas and other sarcomas of endothelial origin. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 975–88.
61. Prat A, Ortega V, Pare L et al. Efficacy and gene expression results from eribulin SOLTI1007 neoadjuvant study. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8–12, 2015, San Antonio, TX, USA.
62. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160–7.
63. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 412–24.
64. Kobayashi K, Ito Y, Shibayama T, Fukada I et al. Eribulin mesylate may improve the sensitivity of endocrine therapy in metastatic breast cancer. Presented at: European Society for Medical Oncology, October 7–11, 2016, Copenhagen, Denmark.
65. Jiang WG, Sanders AJ, Katoh M et al. Tissue invasion and metastasis: molecular, biological and clinical perspectives. *Semin Cancer Biol* 2015; 35 (Suppl): S244–75.
66. Pemas S, Martin M, Kaufman PA et al. Balixafortide plus eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: a phase 1, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 812–24.
67. U.S. FDA grants Fast Track designation for Polyphor's innovative immunology candidate balixafortide in combination with eribulin as third line therapy for metastatic breast cancer [press release]. 19 April 2018. <https://www.polyphor.com/news/corporate-news-details/?newsid=1689641>
68. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>
69. Wiemer EAC, Wozniak A, Burger H et al. Identification of microRNA biomarkers for response of advanced soft tissue sarcomas to eribulin: Translational results of the EORTC 62052 trial. *Eur J Cancer* 2017; 75: 33–40.
70. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1045–52.
71. Mao Y, Qu Q, Zhang Y et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e115103.
72. Kasbiwagi S, Asano Y, Goto W et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2017; 12: e0170634.