

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

2019

Том 21, №1

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2019

vol. 21, No 1

20 лет
журналу



MEDIAMEDICA

Современная Онкология

ТОМ 21
№ 1
2019

con-med.ru

«Современная онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии.
Год основания журнала – 1999.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

- **Поддубная Ирина Владимировна**, академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Стилиди Иван Сократович**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Важенин Андрей Владимирович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
- **Горбунова Вера Андреевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Дворниченко Виктория Владимировна**, д. м. н., профессор, Иркутская медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия
- **Жордания Кирилл Иосифович**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- **Алиев Мамед Джавадович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- **Гарин Август Михайлович**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Давыдов Михаил Иванович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Ассоциация онкологов России
- **Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- **Кушлинский Николай Евгеньевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
- **Тюлядин Сергей Алексеевич**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

- **Комарова Людмила Егоровна**, д. б. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Подвизников Сергей Олегович**, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

- **Кадагидзе Заира Григорьевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Лазарев Александр Федорович**, д. м. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия
- **Моисеенко Владимир Михайлович**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия
- **Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
- **Хасанов Рустем Шамильевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Казанская государственная медицинская академия, Республика Татарстан, Россия

- **Ван де Вельде Корнелис**, профессор, Университетский медицинский центр, Лейден, Голландия
- **Галламины Андреа**, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасанды, Ницца, Франция
- **Диль Волкер**, профессор, Университет Кельна, Кельн, Германия
- **Драйлинг Мартин**, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия
- **Кавалли Франко**, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария
- **Куфье Бертран**, профессор, Гематологическая клиника больничного центра Южного Лиона, Лион, Франция
- **Лломбарт Антонио**, профессор, Онкологическая клиника больницы Арнау де Виланова, Валенсия, Испания
- **Энгерт Андреас**, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964
Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»
Издатель: ИП Хабиб О.Н.
Адрес издателя: 119421, Москва, ул. Новаторов, 36, 3, 496
Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21
Общий тираж: 5 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. orscience.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственного-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция
Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpmrp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор:
М.Б. Капелович

Литературные редакторы-корректоры:
М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова
Дизайн и верстка:
Д.А. Антонова

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Россия, Москва, Жуков проезд, 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджер по рекламе:
Т.А. Романовская
Подписка:
subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

EDITOR-IN-CHIEF

Irina V. Poddubnaya

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARIES

Ludmila E. Komarova,

Dr. Sci. (Biol.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Ivan S. Stilidi,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Vera A. Gorbunova,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Victoria V. Dvornichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexander F. Lazarev,

M.D., Ph.D., Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Vladimir M. Moiseenko,

M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Moscow, Russia

Vladimir G. Polyakov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy, Republic of Tatarstan, Russia

EDITORIAL COUNCIL

• **Mamed D. Aliev**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

• **August M. Garin**, M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Mikhail I. Davydov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Association of Oncologists

• **Andrey D. Kaprin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

• **Nikolay E. Kushlinskii**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

• **Sergey A. Tyulyandin**, M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Cornelis Van de Velde**, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

• **Andrea Gallamini**, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice, France

• **Volker Diehl**, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University of Cologne, Cologne, Germany

• **Martin Dreyling**, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University of Munich, Munich, Germany

• **Franco Cavalli**, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

• **Bertrand Coiffier**, M.D., Professor, Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Benite, France

• **Antonio Llombart**, M.D., Professor, Department of Oncology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

• **Andreas Engert**, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: IP Habib O.N.

Publisher address: 36c3-496, Novatorov st., Moscow, Russia

Printing House: 21, Electrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 5000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4, Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Margarita B. Kapelovich

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,

Evgeniia O. Aratova

Design and layout:

Darya A. Antonova

MMA "MediaMedica"

Address: 19, Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

CLINICAL ONCOLOGY

Материалы конференции

Российский совет экспертов по применению ингибиторов BCL-2 в монотерапии после ингибиторов BCR

7 Conference Proceedings
Russian Experts Council on the application of BCL-2 inhibitors in monotherapy after BCR inhibitors

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России
В.А.Горбунова, И.В.Колядина, Е.И.Коваленко, Л.В.Манзюк, Е.В.Артамонова, Л.Г.Жукова, Л.В.Болотина, Т.Ю.Семиглазова, А.Г.Манихас, Н.А.Раевская, И.М.Иткин и др.

12 Original Article
Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia
Vera A. Gorbunova, Irina V. Kolyadina, Elena I. Kovalenko, Liudmila V. Manziuk, Elena V. Artamonova, Liudmila G. Zhukova, Larisa V. Bolotina, Tat'iana Iu. Semiglazova, Aleksei G. Manikhas, Natal'ia A. Raevskaia, Il'ia M. Itkin et al.

Практический опыт

Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев
М.И.Савельева, И.А.Дудина, Ю.С.Захаренкова, А.К.Игнатова, К.А.Рыжикова, Ж.А.Созаева, Д.А.Кудлай, О.М.Перфильева, И.В.Поддубная

24 Best Practice
Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: case reports
Marina I. Savelyeva, Irina A. Dudina, Juliya S. Zaharenkova, Anna K. Ignatova, Kristina A. Ryzhikova, Zhannet A. Sozaeva, Dmitriy A. Kudlay, Oksana M. Perfilova, Irina V. Poddubnaya

Обзор

Потенциал использования онколитических вирусов при раке молочной железы: исторические аспекты и будущие перспективы (обзор литературы)
Д.А.Морозов, И.В.Колядина, И.В.Поддубная, П.М.Чумаков, Г.В.Ильинская, В.Ю.Бохян, М.И.Сопова

31 Review
The potential use of oncolytic viruses in breast cancer: historical aspects and future prospects (literature review)
Dmitriy A. Morozov, Irina V. Kolyadina, Irina V. Poddubnaya, Petr M. Chumakov, Galina V. Ilinskaya, Vagan Yu. Bokhian, Margarita I. Sopova

Обзор

Стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска у детей, больных герминогенными опухолями яичников
И.В.Нечушкина, В.М.Нечушкина, Е.И.Бойченко, Н.А.Сусулева, А.П.Казанцев, П.А.Керимов, М.И.Нечушкин, М.А.Рубанский

36 Review
Staging and identification of risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors
Innesa V. Nechushkina, Valentina M. Nechushkina, Elena I. Boychenko, Natal'ia A. Susuleva, Anatolii P. Kazantsev, Polad A. Kerimov, Mikhail I. Nechushkin, Mikhail A. Rubansky

Оригинальная статья

Возможности трансторакальной трепанобиопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике новообразований грудной полости
А.Н.Перепелевский, И.Л.Киселев, А.И.Никулин, Ю.Е.Перепелевская, Е.Ю.Фролова

40 Original Article
Transthoracic biopsy under the control of computer tomography as a method for safe and effective morphological verification of the tumors of the chest cavity
Alexandr N. Perepelevskiy, Igor L. Kiselev, Andrey I. Nikulin, Yuliya E. Perepelevskaya, Ekaterina Y. Frolova

Оригинальная статья

ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы
Н.И.Брико, П.Д.Лопухов, А.Д.Каприн, Е.Г.Новикова, О.И.Трушина, А.А.Халдин, Д.Р.Исаева, А.И.Скворцова

45 Original Article
HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem
Nikolay I. Briko, Platon D. Lopukhov, Andrei D. Kaprin, Elena G. Novikova, Olga I. Trushina, Aleksey A. Khaldin, Dinara R. Isaeva, Anna I. Skvortsova

Обзор

Молекулярно-биологический маркер Bcl-2 при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)
А.Д.Даренская, Н.В.Доброва, Е.В.Степанова

52 Review
Molecular-biological marker Bcl-2 in colorectal cancer: the characteristics, the role of mechanisms regulating apoptosis, the effect on the prognosis (review of literature)
Anna D. Darenskaia, Natal'ia V. Dobrova, Evgeniia V. Stepanova

Обзор

Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике
О.В.Сомонова, А.Л.Елизарова, В.Н.Блиндарь, М.Б.Добровольская, Ю.А.Нестерова, Н.Н.Борисенко, У.А.Корнюшенко, Т.В.Давыдова

60 Review
Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice
Oksana V. Somonova, Anna L. Elizarova, Valentina N. Blindar, Marina B. Dobrovolskaya, Yulia A. Nesterova, Natalia N. Borisenko, Ustin A. Korniyushenko, Tatiana V. Davidova

От главного редактора

Дорогие коллеги!

С удовлетворением хочу информировать вас о том, что в 2019 г. исполняется 20 лет с момента выхода первого номера журнала «Современная онкология». Журнал был организован коллективом кафедры онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России (ныне РМАНПО) к моменту ее 60-летнего юбилея. Знаменательно, что именно этот коллектив педагогов, многие годы ответственный за подготовку врачей-онкологов, стал инициатором создания журнала, основной задачей которого является расширение знаний специалистов разных областей медицины в проблемах онкологии. В редакционную коллегию журнала вошли ведущие онкологи нашей страны и стран Европы. С 2011 г. журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК.

За два десятилетия в журнале опубликованы крупные литературные обзоры, результаты основополагающих международных исследований, дискуссионные материалы, регулярно освещались новости мировой онкологии. Одним из основных достоинств журнала «Современная онкология» является то, что на его страницах российские онкологи постоянно обмениваются своим практическим опытом. На протяжении всего периода существования журнал распространяется централизованно (во все онкологические диспансеры) и по персональной подписке на безвозмездной основе.

Как главный редактор я выражаю искреннюю благодарность многочисленным коллегам за плодотворное сотрудничество, всему высокопрофессиональному коллективу издательства «Объединенная редакция» и надеюсь на дальнейшее развитие и долголетие журнала.



*Академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Ирина Владимировна Поддубная*

Материалы конференции

Российский совет экспертов по применению ингибиторов BCL-2 в монотерапии после ингибиторов BCR

Для цитирования: Российский совет экспертов по применению ингибиторов BCL-2 в монотерапии после ингибиторов BCR. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 7–11. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190269

Conference Proceedings

Russian Experts Council on the application of BCL-2 inhibitors in monotherapy after BCR inhibitors

For citation: Russian Experts Council on the application of BCL-2 inhibitors in monotherapy after BCR inhibitors. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 7–11. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190269

Одним из достижений современной терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) стали появление и внедрение в реальную практику новой группы таргетных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 2 препарата из этой группы: ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб (ИБ) и ингибитор BCL-2, активатор клеточного апоптоза венетоклакс (ВЕ).

Появление этих двух, без сомнения, высокоэффективных препаратов поставило перед клиницистами целый ряд вопросов по их применению.

В настоящее время ИБ зарегистрирован в РФ для лечения ХЛЛ у взрослых пациентов, получивших по крайней мере одну линию терапии, или у пациентов с делецией 17p или мутацией TP53 при наличии противопоказаний к иммунохимиотерапии (ИХТ) – в качестве 1-й линии терапии.

ВЕ (Венклекста) показан в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ [1]:

- препарат Венклекста в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, по крайней мере с одной предшествующей линией терапии;
- у взрослых пациентов с 17p-делецией или TP53-мутацией, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата;

- у взрослых пациентов без 17p-делеции или TP53-мутации, не ответивших на ИХТ и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

В настоящее время единственным и жизненно важным средством у пациентов с ХЛЛ и неэффективностью или утратой эффекта на ИБ либо невозможностью применения ИБ по причине наличия противопоказаний или нежелательных явлений (НЯ) считается ВЕ.

В Москве 23 июня 2018 г. прошло Российское рабочее совещание, основными целями которого было ответить на ряд вопросов, возникающих в рутинной практике при использовании современных таргетных препаратов, а именно:

- Определить критерии для выделения группы пациентов, которым не показана терапия ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора (ИБ).
- Определить критерии для выделения группы пациентов, рефрактерных или рецидивирующих на терапии ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора (ИБ).
- Определить значимость достижения глубокой ремиссии (негативные показатели минимальной остаточной болезни – МОБ в сочетании с полной ремиссией – ПР) для пациентов с рефрактерной/рецидивной формой ХЛЛ как цели и критерия выбора терапии.

Участники Российского рабочего совещания:

Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Зарицкий Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Института гематологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Михайлова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Бялик Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва

Самойлова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород

Моисеева Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Молоткова Валентина Захаровна – главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог (по разделу «гематология»), заведующий гематологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И.Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск

Аль-Ради Любовь Сатаровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Стадник Елена Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник НИЛ онкогематологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Никитин Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Кувшинов Алексей Юрьевич – врач-гематолог клинического отделения ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Миролюбова Юлия Владимировна – врач-гематолог НИЛ онкогематологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Во вступительном слове **академик И.В.Поддубная** подробно остановилась на истории разработки ингибиторов BCL-2, в частности VE, отметив флагманскую роль в этом процессе компании «Эббви». Управление США по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) неоднократно присваивало препарату VE статус прорывной терапии для лечения ХЛЛ – в первый раз в 2015 г. в качестве терапии рецидивирующей/рефрактерной формы ХЛЛ у пациентов с генетическими нарушениями (делеция 17p) и предшествующей неэффективной ИХТ и повторно в 2016 г. – для комбинации VE и ритуксимаба в лечении рецидивирующей/рефрактерной формы ХЛЛ [2]. С 2016 г. препарат также зарегистрирован для использования в Европейском сообществе [3], а в 2018 г. в России были зарегистрированы сразу 3 показания для использования VE [1].

И.В.Поддубная отметила, что в настоящее время препарат VE в монотерапии является безальтернативным средством у взрослых пациентов с 17p-делецией или TP53-мутацией или без таковых, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата. Именно такой группе пациентов и посвящено данное совещание.

В настоящее время ведется обширная всемирная программа изучения VE при различных нозологиях (более 130 исследований по данным clinicaltrials.gov – данные на 31.10.2018), в том числе при ХЛЛ, остром миелобластном и лимфобластном лейкозах, различных лимфомах, множественной миеломе и т.д. [4]. Россия является активным участником многих из этих исследований.

Важной группой пациентов – кандидатов на VE являются больные, которым терапия ИБ не может проводиться вследствие противопоказаний или возникновения НЯ. Выступление группы докладчиков было посвящено теме выделения критериев для этой группы пациентов.

Н.Б.Михайлова и Т.Е.Бялик остановились на современном лечении ХЛЛ, в частности, применении ингибитора тирозинкиназы Брутона ИБ и его побочных эффектах, включая фибрилляцию предсердий и угрозу кровотечений. Оба докладчика отметили, что до появления VE, даже при возникновении

НЯ, ИБ являлся безальтернативным вариантом терапии. Как правило, и НЯ на ИБ поддавались медицинской коррекции, однако в этой ситуации было сложно учитывать аспекты лекарственного взаимодействия. В ряде случаев коррекция НЯ была невозможна или крайне затруднена. С появлением VE появилась возможность избежать дополнительной медикаментозной нагрузки у таких пациентов.

Докладчики отметили, что, согласно литературным данным [5–10] и личному опыту, особое внимание следует уделять пациентам с нарушениями ритма и риском развития кровотечений. С учетом литературных данных и личного опыта участников совещания были предложены схемы мониторинга и ведения этих групп больных (рис. 1, 2).

Своими клиническими наблюдениями ведения больных с развитием НЯ при лечении ИБ поделилась **В.З.Молоствова** (Хабаровск).

Исходя из собственного клинического опыта и данных литературы О.С.Самойлова (Нижний Новгород) отметила, что ингибиторы тирозинкиназы Брутона, как правило, индуцируют высокую частоту ответов на лечение, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и показатели общей выживаемости (ОВ), однако характеризуются определенными видами токсичности, а также развитием резистентности. Затруднения с коррекцией таких НЯ, как диарея, гипертензия, кровотечения или кровоизлияния (включая инфаркты и инсульты), фибрилляция предсердий, могут потребовать пересмотра терапии при назначении ИБ.

Следует также помнить об особых противопоказаниях и предостережениях к применению ИБ [11], в том числе:

- совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампицином, феноитоном и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного – Hypericum perforatum);
- совместном применении с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е.

Среди наиболее значимых предостережений следует обратить внимание на следующие:

- интерстициальные заболевания легких;
- немеланомные злокачественные новообразования кожи.

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с нарушениями ритма на терапии ИБ.
Fig. 1. Algorithm for the management of patients with heart rhythm disorders during the therapy IB.

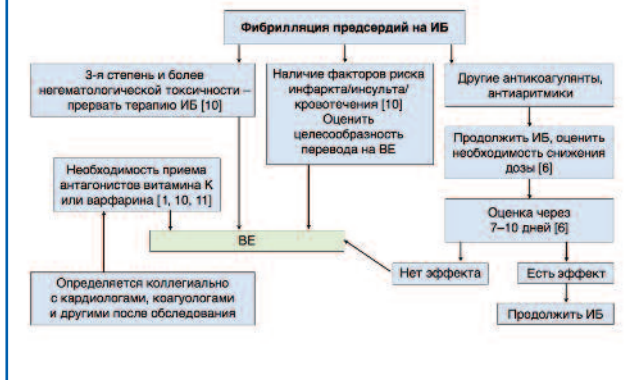
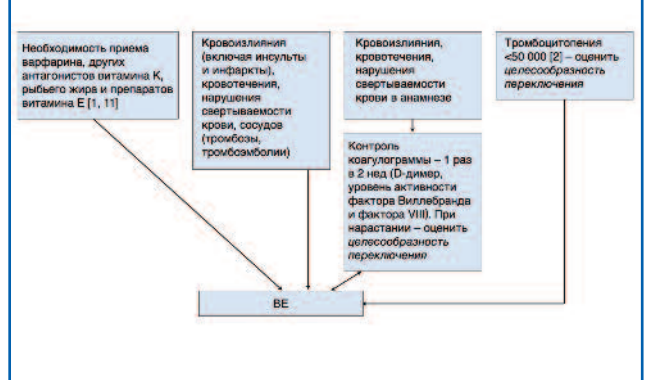


Рис. 2. Тактика ведения пациентов с риском развития кровотечений.
Fig. 2. Recommendations for the management of patients at risk of bleeding.



Области применения оценки МОБ The application of MRD assessment techniques
Как маркер прогноза
Предсказывает время до рецидива и ОВ
Суррогатный маркер эффективности: может выступать в качестве главной или второстепенной цели в клинических исследованиях
Как руководство к действию при проведении ИХТ
Решение о продолжении или прекращении терапии
Решение о начале терапии рецидива
Как руководство к действию при терапии таргетными препаратами
Решение о продолжении или прекращении терапии
Решение о смене терапии или начале терапии рецидива

Одним из наиболее важных вопросов являются критерии для выделения группы пациентов, рефрактерных или рецидивированных на терапии ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора (ИБ).

Л.С.Аль-Ради подробно осветила вопрос эффективности ВЕ [12, 13] у больных, утративших ответ на ИБ. По данным J.Jones и соавт. [12], была продемонстрирована высокая эффективность ВЕ у пациентов с предшествующей утратой ответа на ИБ, в частности у лиц с наличием неблагоприятных факторов прогноза, таких как многочисленные генетические поломки, в том числе del 17, del 11 и др.

В ходе обсуждения данного доклада все эксперты согласились с выводами Л.С.Аль-Ради о том, что прогрессирование ХЛЛ на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в отличие от прогрессирования на ИХТ, может характеризоваться высокой активностью и быстротой развития. В настоящее время ингибитор ВCL-2 ВЕ является безальтернативной возможностью у пациентов, не ответивших на ингибиторы BCR. Своевременное переключение на ВЕ – важный критерий эффективности терапии, поэтому столь важно для клинической практики иметь четкие критерии неэффективности ИБ и сроки переключения различных препаратов.

Тему определения критериев неэффективности ИБ и сроков переключения подробно осветила в своем выступлении **Е.А.Стадник**. Она отметила, что истинная первичная рефрактерность к терапии ИБ при ХЛЛ встречается редко. Ответ на терапию ИБ развивается отсроченно. У многих больных ответ продолжает углубляться в течение всего времени приема препарата. Кроме того, особенностью препарата является отсутствие корреляции между глубиной ответа и прогнозом. В связи с этим длительная (более 12 мес) персистенция лимфоцитоза или временное нарастание лимфоцитоза в периферической крови не должны однозначно расцениваться как неэффективность терапии без других объективных критериев прогрессии (роста размеров лимфоузлов, печени и селезенки, нарастания специфической цитопении и т.п.).

С комментариями к предшествующим докладам выступил **А.Ю.Зарицкий**. По его мнению, ранняя прогрессия (12 мес и менее от начала терапии ИБ) должна вызывать особую настороженность в плане трансформации лейкоза в диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Ходжкина или развития второго заболевания. Пациенты со значительной предлеченностью и мутациями TP53, получающие ИБ более 2–3 лет, характеризуются повышенным риском утраты ответа, в связи с чем могут наблюдаться чаще с целью раннего выявления начинающейся прогрессии и своевременного начала специфической терапии следующей линии. Критерии iwCLL могут быть слишком строги для пациентов высокого риска (риск потери времени, рост вероятности синдрома лизиса опухоли на фоне последней терапии). Рост лимфоцитоза, размеров лимфатических узлов, печени и селезенки при исключении других причин.

Открытым остается, по мнению экспертов, вопрос о допустимом уровне остаточного лимфоцитоза. Важным момен-

том должно быть также исключение вирусной и других инфекций, которые могут являться причиной остаточного лимфоцитоза.

Профессор Е.А.Никитин проанализировал международные данные по возможным предикторам неэффективности ИБ в клинической практике и сопоставил их с опытом ГКБ им. С.П.Боткина.

По мнению эксперта, а также по данным международной клинической практики, при рецидиве ХЛЛ переводить больного на ВЕ по факту состоявшейся прогрессии уже поздно. Именно поэтому целесообразно как можно более раннее переключение больного на ВЕ. Также необходимы выявление и внедрение в клиническую практику ранних клинико-лабораторных предикторов развития резистентности к ИБ.

В настоящее время изучается ряд стратегий терапии ХЛЛ, резистентного к ИБ. Так, при мутации C481S исследуются обратимые ингибиторы тирозинкиназы Брутона, независимые от сайта связывания C481 (GDC0853, SNS-062, ARQ531), альтернативные варианты иммунотерапии или моноклональные антитела, а также варианты устранения мутантного белка тирозинкиназы Брутона посредством ингибитора HSP-90 (SNX-5422) и CAR-T-терапии [14]. При мутации PLCg2 изучается ингибитор SYK киназы энтосплетиниб [15]. Однако на сегодняшний день, по мнению эксперта, единственным реальным вариантом решения проблемы лечения больных, резистентных к ИБ, является ВЕ [9, 16].

Показатели МОБ в сочетании с ПР для пациентов с рефрактерной/рецидивной формой ХЛЛ как цели и критерия выбора терапии

МОБ остается важнейшим прогностическим фактором эффективности терапии больных ХЛЛ. Эту тему подробно рассмотрели несколько экспертов.

Академик **И.В.Поддубная** отметила, что оценка МОБ при ХЛЛ долгое время являлась важной частью комплексного обследования после завершения программы лечения. С появлением новых препаратов роль оценки МОБ будет возрастать. К оценке МОБ нельзя относиться как к бинарному показателю (положительный или отрицательный результат). С известными ограничениями МОБ характеризует массу остаточной опухоли. В настоящее время показания к определению МОБ могут и должны быть расширены (см. таблицу).

Ю.В.Миролюбова и профессор **А.Ю.Зарицкий** подробно остановились на значении МОБ в клинической практике и отметили, что в настоящее время этот показатель используется как независимый прогностический фактор выживаемости и как конечная точка в клинических исследованиях. В соответствии с рекомендациями Европейского медицинского агентства (EMA) МОБ-статус может определяться как в крови, так и в костном мозге, однако для клинических исследований рекомендовано проводить скрининг МОБ в периферической крови, а в случае МОБ-негативности выполнить подтверждающее исследование костного мозга. Было отмечено, что достижение эрадикации МОБ коррелирует с увеличением длительности беспрогрессивной выживаемости и ОВ больных ХЛЛ. В связи с этим при прочих равных условиях (в первую очередь, при сопоставимой ожидаемой токсичности) предпочтение должно отдаваться тем вариантам терапии, которые обеспечивают достижение наиболее высокого количества МОБ-негативных ремиссий (в первую очередь, в костном мозге). Ингибиторы сигналинга В-клеточного рецептора (в том числе ИБ) являются исключением из этого правила, поскольку, несмотря на хорошую переносимость и высокую эффективность, в силу своего механизма действия редко позволяют добиться эрадикации МОБ.

По данным собственного многоцентрового наблюдательного исследования ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» (2012–2017 гг.), проведенного у 202 ранее не леченных больных ХЛЛ, получавших 6 курсов бендамустина и ритуксимаба, было показано, что быстрое достижение МОБ-негативности

является предиктором лучшего прогноза, что согласуется с мировой практикой.

Собственные данные о прогностической роли МОБ при ХЛЛ в реальной клинической практике привел в своем выступлении **А.Ю.Кувшинов**. Он отметил прогностическую значимость МОБ и лучшие показатели ВБП при достижении пациентами МОБ-негативного статуса.

По мнению эксперта, крайне важно также регулярно мониторить МОБ, так как этот показатель может помочь выявить прогрессирование/рецидив заболевания на более ранних этапах.

Сегодня отсутствие МОБ становится важной оценкой результатов лечения. В связи с этим определение МОБ было добавлено как критерий оценки эффективности в клинических исследованиях в качестве цели терапии. МОБ-негативный статус пациента ассоциируется с длительной ВБП и ОВ и является единственным благоприятным прогностическим фактором, определяемым после терапии. Это подчеркивает важность искоренения болезни на молекулярном уровне. Следовательно, отсутствие МОБ может стать решающим показателем успешности лечения.

В результате проведенного Совета экспертов, доложенных данных и дискуссии была принята следующая Резолюция:

1. Применение ВЕ у больных, рефрактерных/резистентных к терапии ИБ, или у пациентов с наличием противопоказаний к использованию или при развитии НЯ на ИБ.

Прогрессирование на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в отличие от прогрессирования на фоне ИХТ, может характеризоваться высокой активностью и быстротой. Кроме того, несмотря на высокую эффективность ИБ у больных ХЛЛ, в ряде исследований были отмечены такие НЯ, как кардиологические осложнения (фибрилляция предсердий) и кровотечения. В связи с этим крайне важно иметь альтернативу ИБ.

2. При отсутствии МОБ-негативной ПР на ИБ в течение 12 мес или констатации негативной динамики МОБ, в тех случаях когда пациент является кандидатом на аллогенную трансплантацию, переключение возможно как подготовка к последней. В первую очередь, это касается пациентов с наличием 17p-делеции.

Применение ВЕ при подготовке к аллогенной трансплантации нуждается в дополнительном изучении в рамках клинических исследований.

3. У пациентов с минимальной коморбидностью, когда целью лечения является ПР или частичная ремиссия (ЧР), желательна в сочетании с МОБ-негативностью, переключение терапии с ИБ на ВЕ следует проводить, если на ИБ не достигнута цель терапии.

4. У пациентов со значимой коморбидностью, в тех случаях, когда лечащий врач считает возможным достижение ПР или ЧР, переключение терапии с ИБ на ВЕ следует проводить, если на ИБ не достигнуты критерии ПР или ЧР.

Примечание. Для ИБ возможна ЧР с остаточным лимфоцитозом продолжительностью до 12 мес. Кроме того, в период с 6 до 12 мес следует учитывать динамику абсолютного числа лимфоцитов. Если время их удвоения составляет менее 6 мес, то это явление не может рассцениваться как остаточный лимфоцитоз.

5. Переключение с ИБ на ВЕ необходимо также рассматривать в следующих случаях:

А. При развитии НЯ, в частности серьезных, не поддающихся коррекции, НЯ при применении ИБ:

I. Фибрилляции предсердий и угрозе кровотечений.

II. Персистировании симптомов (интерстициальные заболевания легких).

III. Возникновении немеланомных злокачественных новообразований кожи.

Б. Следует соблюдать осторожность при совместном приеме с ИБ некоторых групп лекарственных препаратов, в частности антикоагулянтов (см. выше).

Значение негативной МОБ у больных ХЛЛ

Важным аспектом терапии пациентов с ХЛЛ является МОБ как прогностический фактор эффективности терапии. Достижение негативной МОБ коррелирует с увеличением длительности ВБП и ОВ.

А. Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с увеличением выживаемости и поэтому может использоваться как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови более 1% предвещает развитие раннего рецидива и может служить основанием к смене терапии.

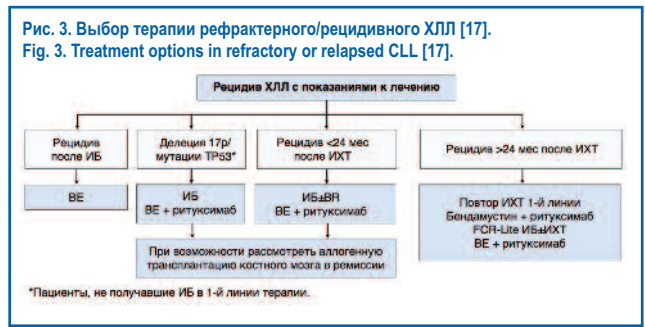
Б. Современные таргетные препараты, в частности ингибиторы BCL-2 и их комбинация с моноклональными антителами, позволяют реализовать достижение негативной МОБ в рутинной практике, поэтому важным направлением дальнейших исследований должно являться определение группы пациентов, целью терапии которых считается достижение ПР в сочетании с негативной МОБ.

В. В настоящее время измерение МОБ, к сожалению, не является рутинным методом. Однако при выборе терапии, в первую очередь использовании дорогостоящих таргетных препаратов, необходимо учитывать данные о возможности достижения негативного статуса МОБ на различных схемах терапии и в различных клинических ситуациях (молодые больные, пожилые больные, с выраженными коморбидностями и др.).

Г. Крайне важно регулярно мониторить МОБ, так как этот показатель помогает выявить прогрессирование/рецидив заболевания на более ранних этапах.

Итак, на сегодняшний день, по мнению экспертов и в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.), выбор терапии рефрактерного/рецидивного ХЛЛ представляется следующим образом (рис. 3).

В настоящее время ингибитор BCL-2 ВЕ является безальтернативной возможностью терапии пациентов с отсутствием ответа на ингибиторы Брутона-киназы или развившимся НЯ при их применении. По данным международных исследований, терапия ВЕ позволяет достичь негативной МОБ у высокой доли пациентов. В связи с этим ВЕ должен являться методом выбора современной терапии ХЛЛ.



Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Венклекта от 17.08.2018. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Venkleksta ot 17.08.2018 (in Russian)]
2. <https://news.abbvie.com/news/abbvie-receives-cbmp-positive-opinion-for-venclxto-venetoclax-tablets-for-appropriate-patients-with-difficult-to-treat-chronic-lymphocytic-leukaemia.htm>
3. <https://news.abbvie.com/news/abbvie-receives-cbmp-positive-opinion-for-venclxto-venetoclax-tablets-for-appropriate-patients-with-difficult-to-treat-chronic-lymphocytic-leukaemia.htm>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=venetoclax&Search=Search>
5. Yun S et al. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled-analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 17 (1): 31–7. e13.
6. Boriani G et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018; p. 1–9.
7. Byrd JC et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 32–42.
8. Burger JA et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373 (25): 2425–37.
9. Jain P et al. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer* 2017; 123 (12): 2268–73.
10. Rhodes et al. Monitoring and Management of Toxicities of Novel B Cell Signaling Agents. *Curr Oncol Reports* 2018; 20: 49.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имбрувика. Август 2018 г. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Imbruvika. Avgust 2018 g. (in Russian)]
12. Jones JA et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 65–75.
13. Stilgenbauer S et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (19): 1973–80.
14. Turtle C et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017; 35 (26): 3010–20.
15. Liu TM et al. OSU-T315: a novel targeted therapeutic that antagonizes AKT membrane localization and activation of chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2015; 125: 284–95.
16. Bijal Shab et al. Resistance to Ibrutinib in B Cell malignancies: One Size Does Not Fit All. *Trends Cancer* 2018; 4 (3): 197–206.
17. Российские рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. 4-е изд. М., 2018. [Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevanii. 4-e izd. Moscow, 2018 (in Russian)]
18. Burger et al. Evolution of CLL treatment – from chemioimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nature Reviews. Clin Oncol* 2018; 15 (8): 510–27.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России

В.А.Горбунова²³¹, И.В.Колядина¹, Е.И.Коваленко¹, Л.В.Манзюк¹, Е.В.Артамонова¹, Л.Г.Жукова², Л.В.Болотина³, Т.Ю.Семиглазова⁴, А.Г.Манихас⁵, Н.А.Раевская⁵, И.М.Иткин⁵, Д.В.Филоненко⁶, Л.А.Жилыева⁷, В.Е.Гольдберг⁸, Н.О.Попова⁸, Д.М.Пономаренко⁹, В.Е.Шикина¹⁰, И.Р.Суслова¹¹, О.В.Романчук¹¹, Д.В.Козлов¹², А.С.Рзаев¹², В.В.Марфутов², И.И.Андреяшкина², Л.Ю.Владимирова¹³, И.С.Миташок¹³, Н.М.Тихановская¹³, Е.В.Карабина¹⁴, Г.З.Мухаметшина¹⁵, А.И.Хасанова¹⁵, С.З.Сафина¹⁵, М.В.Шайдоров¹⁶, Д.А.Морозов¹, Е.П.Прокофьева¹⁷, Л.В.Крамская¹⁸, Т.В.Карандеева¹⁸, И.В.Евстигнеева¹⁹, Е.Г.Овчинникова²⁰, Т.П.Клементьева²⁰, О.В.Хрупало²¹, Е.В.Тювинова²², В.М.Шерстнев²³, И.С.Чернов²³, Д.Д.Колоколов²⁴, Е.А.Гайсина²⁵, Н.В.Левченко²⁶, В.А.Чубенко²⁶, А.Ю.Повышев²⁷, И.В.Юдина²⁸, Л.В.Воротилина²⁸, Т.В.Андреева²⁹, Г.С.Туманян³⁰, А.Е.Козьяков³¹, Л.А.Гильмутдинова³², М.А.Осипов³³, А.С.Шатохина³⁴, А.А.Важенина³⁵, А.С.Чичканова³⁶, В.И.Владимиров³⁷, А.Н.Иванов³⁸, А.С.Белохвостова³⁹, Е.М.Чернякова⁴⁰, Е.А.Тулчина⁴¹, С.А.Маклашова⁴¹, О.Н.Шкоденко⁴², Ю.В.Косталанова⁴³, А.В.Тарасова⁴³, Е.С.Кузьмина⁴⁴

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

⁵СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

⁶ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125130, Россия, Москва, Старопетровский пр., д. 6;

⁷ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» Комитета здравоохранения Курской области. 305035, Россия, Курск, ул. Пирогова, д. 20;

⁸Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН. 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5;

⁹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32;

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6;

¹¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7;

¹²Филиал №5 ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117647, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 111А;

¹³ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. 344000, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

¹⁴ГБУЗ «Тульский областной онкологический диспансер». 300040, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 16;

¹⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан. 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29;

¹⁶ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5». 445039, Россия, Тольятти, б-р Здоровья, д. 25;

¹⁷ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр». 440002, Россия, Пенза, пр-т Строителей, д. 37а;

¹⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, обособленное подразделение «Онкологический диспансер». 105264, Россия, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 29;

¹⁹ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер». 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37;

²⁰ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д.11/1;

²¹Филиал №3 ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117303, Россия, Москва, ул. Азовская, д. 20, корп. 1;

²²ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы. 124365, Россия, Москва, Зеленоград, Георгиевский пр-т, корп. 2042;

²³ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109451, Россия, Москва, Перервинский бул., д. 5, корп. 1;

- ²⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы. 121614, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51;
- ²⁵ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32;
- ²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а;
- ²⁷БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40;
- ²⁸БУЗОО «Клинический онкологический диспансер». 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1;
- ²⁹ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер». 214000, Россия, Смоленск, ул. Маршала Жукова, д. 19;
- ³⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, д. 59;
- ³¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер». 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2;
- ³²КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии». 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское ш., д. 164;
- ³³ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер». 191028, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37;
- ³⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края. 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146;
- ³⁵ООО «МО «Санрайз-Клиник». 353445, Россия, Анапа, Анапское ш., д. 87а;
- ³⁶ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России. 603001, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, д. 2;
- ³⁷ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер». 357502, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, д. 31;
- ³⁸АО ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. 428020, Россия, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31;
- ³⁹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 249031, Россия, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10;
- ⁴⁰ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». 185002, Россия, Петрозаводск, Лососинское ш., д. 5;
- ⁴¹ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер». 241033, Россия, Брянск, пр-т Станке Димитрова, д. 96;
- ⁴²ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер». 355047, Россия, Ставрополь, ул. Октябрьская, д. 182а;
- ⁴³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443029, Россия, Самарская обл., Самара, ул. Солнечная, д. 50;
- ⁴⁴ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница». 629001, Россия, Салехард, ул. Мира, д. 39
- ✉ veragorbounova@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы (РМЖ) в российской клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включены 459 пациенток из 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений России с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата. Средний возраст пациенток составил 56 лет (от 29 до 81 года), 83% пациенток имели HER2-негативный подтип опухоли (49,9% – люминальный РМЖ и 33,1% – тройной негативный), HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 17% пациенток. Висцеральные метастазы имели 73% больных, метастатическое поражение 3 зон и более отмечалось в 41,6% случаев. Медиана предшествующих линий лечения по поводу диссеминированного заболевания – 2; химиотерапия антрациклинами и таксанами проведена 94,3% больных, а 38,1% пациенток получали также капецитабин. Лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме (1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла) до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. Оценены эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских больных с HER2-негативным РМЖ.

Результаты. Объективный эффект достигнут в 20,5% случаев, полный ответ – 3,2%, частичный – 17,3%, стабилизация болезни отмечена у 52,7% женщин, из них у 19,7% – длительностью свыше 6 мес. Частота объективного ответа была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с тройным негативным: 23,5% vs 15,8%; контроль роста опухоли – 76,9% vs 67,8% соответственно; $p < 0,05$. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,83 мес (5,17 мес – при люминальном раке и 4,0 мес – при тройном негативном). При применении эрибулина в 1–3-й линиях лечения отмечена максимальная эффективность: частота объективного ответа – 24,2%, контроль роста опухоли – 82,2%, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,07 мес; аналогичные показатели при применении препарата в 4-й и последующих линиях лечения составили 15,4%, 58,6% и 4,27 мес соответственно; $p < 0,05$. Была выделена группа пациенток с «особой чувствительностью» к эрибулину (72 случая, 19%), у которых отмечена высокая эффективность терапии препаратом вне зависимости от биологического подтипа и локализации метастазов: объективный ответ – 48,6%, длительная стабилизация – 51,4%. Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; редукция дозы препарата до 1,1 мг/м² потребовалась всего 14,2% больных, после чего терапия эрибулином продолжалась без выраженных нежелательных явлений.

Выводы. Эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских пациенток полностью подтверждают результаты проведенных ранее рандомизированных исследований. Сочетание эффективности при различных биологических подтипах опухоли с профилем безопасности делает эрибулин терапевтической опцией выбора у больных с антрациклин- и таксан-резистентным распространенным РМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин, российский опыт использования эрибулина.

Для цитирования: Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250

Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia

Vera A. Gorbunova^{2x1}, Irina V. Kolyadina¹, Elena I. Kovalenko¹, Liudmila V. Manziuk¹, Elena V. Artamonova¹, Liudmila G. Zhukova², Larisa V. Bolotina³, Tat'iana Iu. Semiglavova⁴, Aleksei G. Manikhas⁵, Natal'ia A. Raevskaia⁵, Il'ia M. Itkin⁵, Dmitrii V. Filonenko⁶, Larisa A. Zhilyaeva⁷, Viktor E. Gol'dberg⁸, Natal'ia O. Popova⁸, Dmitrii M. Ponomarenko⁹, Valentina E. Shikina¹⁰, Irina R. Suslova¹¹, Olga V. Romanchuk¹¹, Dmitrii V. Kozlov¹², Ali-Dzarakhmat S. Rzaev¹², Vasilii V. Marfutov², Irina I. Andreiashkina², Liubov' I. Vladimirova¹³, Irina S. Mitashok¹³, Natal'ia M. Tikhanovskaia¹³, Elena V. Karabina¹⁴, Guzel' Z. Mukhametshina¹⁵, Al'fiia I. Khasanova¹⁵, Sufiia Z. Safina¹⁵, Mikhail V. Shaidorov¹⁶, Dmitrii A. Morozov¹, Elena P. Prokof'eva¹⁷, Liudmila V. Kramskaia¹⁸, Tat'iana V. Karandeeva¹⁸, Irina V. Evstigneeva¹⁸, Elena G. Ovchinnikova²⁰, Tat'iana P. Klement'eva²⁰, Olga V. Khrupalo²¹, Elena V. Tiuvina²², Viktor M. Sherstnev²³, Igor' S. Chernov²³, Dzheims Dzh. Kolokolov²⁴, Elena A. Gaisina²⁵, Natal'ia V. Levchenko²⁶, Viacheslav A. Chubenko²⁶, Anton Iu. Povyshev²⁷, Inna V. Iudina²⁸, Liudmila V. Vorotilina²⁸, Tat'iana V. Andreeva²⁹, Garnik S. Tumanian³⁰, Anton E. Koziakov³¹, Liudmila A. Gil'mutdinova³², Mikhail A. Osipov³³, Alina S. Shatokhina³⁴, Alena A. Vazhenina³⁵, Angelina S. Chichkanova³⁶, Vladimir I. Vladimirov³⁷, Aleksandr N. Ivanov³⁸, Anna S. Belokhvostova³⁹, Elena M. Cherniakova⁴⁰, Elena A. Tul'china⁴¹, Svetlana A. Maklashova⁴¹, Oksana N. Shkodenko⁴², Iuliia V. Kostalanova⁴³, Anna V. Tarasova⁴³, Evgeniia S. Kuz'mina⁴⁴

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

²A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 86, Entuziastov h., Moscow, 111123, Russian Federation;

³P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 3, 2nd Botkinskii av., Moscow, 125284, Russian Federation;

⁴N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 68, Pesochnyi, Leningradskaia st., Saint Petersburg, 197758, Russian Federation;

⁵City Clinical Oncology Dispensary. 56, Veteranov av., Saint Petersburg, 198255, Russian Federation;

⁶Moscow City Oncology Hospital №62 of the Department of Health of Moscow. 6, Staropetrovsky av., Moscow, 125130, Russian Federation;

⁷Kursk Regional Clinical Oncology Center of the Kursk Region Healthcare Committee. 20, Pirogov st., Kursk, 305035, Russian Federation;

⁸Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 5, Kooperativnyi I., Tomsk, 634009, Russian Federation;

⁹Regional Oncology Center. 32, Frunze st., Irkutsk, 664035, Russian Federation;

¹⁰Moscow Regional Oncological Dispensary. 6, Karbysheva st., Moscow Region, Balashikha, 143900, Russian Federation;

¹¹Oncologic Dispensary №4 of the Department of Health of Moscow. 7, Medikov st., Moscow, 115304, Russian Federation;

¹²Branch №5 of Diagnostic Clinical Center №1 of the Department of Health of Moscow. 111a, Profsoyuznaya st., Moscow, 117647, Russian Federation;

¹³Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-nd Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation;

¹⁴Tula Regional Oncologic Dispensary. 1b, Yablochkova st., Tula, 300040, Russian Federation;

¹⁵Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 29, Sibirskii trakt st., Kazan, 420029, Russian Federation;

¹⁶Tolyatti City Clinical Hospital №5. 25, Zdorov'ia boul., Tolyatti, 445039, Russian Federation;

¹⁷Penza Regional Oncology Center. 37a, Stroiteley av., Penza, 440002, Russian Federation;

¹⁸D.D.Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, a separate division "Oncological Dispensary". 29, Verkhnyaya Pervomaiskaya st., Moscow, 105264, Russian Federation;

¹⁹Tver Regional Clinical Oncology Dispensary. 57/37, 15 let Oktabria, Tver, 170008, Russian Federation;

²⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. 11/1, Delovaia st., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation;

²¹Branch №3 of Diagnostic Clinical Center №1 of the Department of Health of Moscow. 20, b. 1, Azovskaya st., Moscow, 117303, Russian Federation;

²²City Polyclinic №201 of the Department of Health of Moscow. 2042, Georgievsky av., Zelenograd, Moscow, 124365, Russian Federation;

²³Oncologic Dispensary №5 of the Department of Health of Moscow. 5, b. 1, Perervinsky boul., Moscow, 109451, Russian Federation;

²⁴City Polyclinic №195 of the Department of Health of Moscow. 51, Krylatskii holmy st., Moscow, 121614, Russian Federation;

²⁵"Medical City". 32, Barnaul'skaia st., Tyumen, 625041, Russian Federation;

- ²⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological). 68a, Leningradskaia st., Pesochnyi, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation;
- ²⁷District Clinical Hospital. 40, Kalinina st., Khanty-Mansiysk, 628012, Russian Federation;
- ²⁸Clinical Oncologic Dispensary. 9, b. 1, Zavertyaeva, Omsk, 644013, Russian Federation;
- ²⁹Smolensk Regional Oncological Dispensary. 19, Marshala Zhukova st., Smolensk, 214000, Russian Federation;
- ³⁰Primorsky Regional Oncology Center. 59, Russkaia st., Vladivostok, 690105, Russian Federation;
- ³¹Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. 2, Plakhotnogo st., Novosibirsk, 630108, Russian Federation;
- ³²Regional Clinical Center of Oncology. 164, Voronezhskoye h., Khabarovsk, 680042, Russian Federation;
- ³³Leningrad Regional Oncological Dispensary. 37, Liteiny av., Saint Petersburg, 191028, Russian Federation;
- ³⁴Clinical Oncology Center №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Krai. 146, Dimitrova st., Krasnodar, 350040, Russian Federation;
- ³⁵Medical Center "Sunrise Clinic". 87a, Anapskoe h., Anapa, 353445, Russian Federation;
- ³⁶Privolzhskii District Medical Center of FMBA of Russia. 2, Nizhnevolskaya embankment, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation;
- ³⁷Pyatigorsk Interdistrict Oncologic Dispensary. 31, Kalinina av., Pyatigorsk, 357502, Russian Federation;
- ³⁸Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Chuvash Republic. 31, Gladkova st., Cheboksary, 428020, Russian Federation;
- ³⁹A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10, Marshala Zhukova st., Obninsk, 249031, Russian Federation;
- ⁴⁰Republican Oncology Center. 5, Lososinskoye h., Petrozavodsk, 185002, Russian Federation;
- ⁴¹Bryansk Regional Oncological Center. 96, Stanke Dimitrova av., Bryansk, 241033, Russian Federation;
- ⁴²Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary. 182a, Oktyabrskaya st., Stavropol, 355047, Russian Federation;
- ⁴³Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. 50, Solnechnaia st., Samara, 443029, Russian Federation;
- ⁴⁴Salekhard District Clinical Hospital. 39, Mira st., Salekhard, 629001, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study is to examine the efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer (BC) in Russian clinical practice.

Materials and methods. The analysis included 459 patients with advanced BC from 44 federal and municipal medical clinics in Russia and received at least 2 courses of treatment with eribulin in accordance with the registered indications for drug. The average age of women was 56 years (between 29 and 81 years), 83% of patients had HER2-negative tumor subtype (49.9% – luminal BC and 33.1% – triple-negative BC) HER2-positive biological tumor subtype was registered in 17% of patients. Visceral metastases were diagnosed in 73% of patients and three-zone and multiple zone metastases were diagnosed in 41.6% of cases. The median number of prior lines of therapy in patients with disseminated disease was 2; anthracycline and taxane chemotherapy was applied in 94.3% of patients, and 38.1% of patients were received CT plus capecitabine. Standard treatment regimen with eribulin was continuing (1.4 mg/m² as a 2–5-minute intravenous infusion administrated on days 1, 8 of a 21-day cycle) until disease progression, unacceptable toxic effects, or impossibility of the drug administration for any other reason. We estimated the efficacy and safety of treatment with eribulin in Russian patients with HER2-negative BC.

Results. Objective response rate was achieved in 20.5% of cases, complete response rate was in 3.2%, partial – 17.3%, and the stable disease rate was marked in 52.7% of women, and in 19.7% of these cases was prolonged more than 6 months. The frequency of objective response was higher in luminal BC group compared with triple-negative BC: 23.5% vs 15.8%; tumor growth control 76.9% vs. 67.8%, respectively; $p < 0.05$. Median progression-free survival was 4.83 months (5.17 months – luminal BC and 4.0 months – triple-negative BC). On application of eribulin in first-, second- and third-line treatment we achieved maximum efficiency: the frequency of objective response rate was 24.2%, tumor growth control – 82.2%, median progression-free survival – 5.07 months; any data were achieved on drug application in fourth-line and further lines of treatment: 15.4%, 58.6% and 4.27 months, respectively; $p < 0.05$. We showed the group of women with "special response" to eribulin (72 cases, 19%) associated with the high efficacy of therapy, regardless of biological subtypes and metastases localization: objective response rate – 48.6%, long-term stable disease rate – 51.4%. The safety profile of eribulin was acceptable; the dose reduction to 1.1 mg/m² was required only in 14.2% of patients and after the reduction eribulin therapy was continued without moderate adverse events.

Conclusions. Efficacy and safety of eribulin therapy in Russian patients completely confirm the results of earlier randomized studies. The combination of efficiency in tumors with different biological subtypes and a safety profile makes eribulin the therapeutic option of applying in patients with advanced anthracycline- and taxan-resistant BC.

Key words: metastatic breast cancer, chemotherapy, eribulin, the Russian experience with eribulin.

For citation: Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в нашей стране. Число больных РМЖ неуклонно увеличивается с каждым годом; в 2016 г. в России было выявлено более 68 тыс. новых случаев заболевания, причем у 8% женщин диагностирован первично-метастатический РМЖ (IV стадия) [1].

Метастатический РМЖ (мРМЖ) – это хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого является продление жизни больных с сохранением ее качества. В лечении гормонопозитивного и HER2-позитивного РМЖ данная цель стала реальностью благодаря внедрению в

клиническую практику современных таргетных препаратов. Однако в случае тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) результаты лечения больных с распространенной болезнью остаются неудовлетворительными. Ввиду агрессивной биологии ТНРМЖ и отсутствия потенциальных таргетных мишеней течение заболевания приобретает фатальный характер при развитии отдаленных метастазов и требует назначения максимально эффективных цитостатических режимов [2, 3].

Антрациклины и таксаны остаются наиболее эффективными цитостатиками в лечении РМЖ, но возможность их назначения при распространенных стадиях часто лимитирована из-за предшествующего использования в неoadью-

вантных или адьювантных режимах, а также в качестве первой линии терапии мРМЖ [4, 5]. Выбор последующего режима лечения крайне сложен, прежде всего ввиду отсутствия доказательных преимуществ какого-либо из зарегистрированных препаратов или режимов. Кроме того, становится первостепенным достижение оптимального баланса между эффективностью и хорошей переносимостью терапии у пациенток с распространенными стадиями заболевания. Поэтому появление в арсенале онкологов цитостатического препарата эрибулин, обладающего эффективностью в монотерапии, предсказуемым профилем безопасности, открыло новые перспективы в лечении мРМЖ [6].

По своей структуре эрибулин представляет собой синтетический аналог галиходрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*. Механизм действия эрибулина значительно отличается от таксанов; препарат блокирует митоз через образование функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимо подавляя фазу роста микротрубочек и не влияя на фазу укорачивания. В отличие от других цитостатиков, блокада эрибулином тубулиновых микротрубочек является необратимой, что обеспечивает долгосрочный противоопухолевый эффект [7].

Механизм противоопухолевой активности эрибулина был подробно изучен в серии лабораторных исследований. Присоединяясь к субъединицам β -тубулина на плюс-концах микротрубочек, препарат уменьшает скорость и степень полимеризации тубулина, что приводит к разрушению митотического веретена и аресту опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M вместе с прогрессирующим истощением фаз G1 и S. Эрибулининдуцированное накопление клеток в фазе G2-M инициирует апоптоз, который реализуется в течение 8–10 ч после воздействия препарата. Исследования последних лет показали, что эрибулин обладает высокой аффинностью с плюс-концами микротрубочек, и даже одиночных молекул эрибулина достаточно, чтобы вызвать беспорядочный рост микротрубочек и внезапную катастрофическую деполимеризацию в опухолевых клетках [8].

Уникальность противоопухолевого воздействия эрибулина во многом объясняется наличием у препарата немитотических механизмов действия, которые можно разделить на 3 основных категории: ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии. Причем, что наиболее ценно, данные уникальные немитотические эффекты реализуются в опухолевых клетках, выживших после прямого цитостатического воздействия [8].

Влияние эрибулина на ремоделирование сосудов опухоли было описано Y.Funahashi и соавт. в 2014 г. на модели ксенотрансплантата ТНРМЖ. Авторами показано, что после однократного введения эрибулина в течение последующих 5 дней улучшалась перфузия опухоли и увеличивалась плотность микрососудистой сети, причем данный эффект не зависел от подавления роста опухоли. Подобного механизма противоопухолевой активности не наблюдается при терапии другими цитостатиками. Уменьшение гипоксии приводило к подавлению генов, участвующих в опухолевых сигнальных каскадах с участием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), пути Notch, Eph и Wnt [9]. Более того, доклинические исследования на моделях ксенотрансплантата РМЖ показали, что улучшение перфузии опухоли после введения эрибулина способствовало большей противоопухолевой активности применяемых впоследствии цитостатиков (капецитабина или паклитаксела) [8–10].

Не менее интересны исследования по изучению влияния эрибулина на ЭМП в опухолевых клетках. Процесс ЭМП характеризуется приобретением злокачественными клетками эпителиального происхождения мезенхимального фенотипа за счет эпигенетических изменений, что приводит к способности опухоли к миграции и инвазии, а также развитию лекарственной и радиорезистентности. Пусковыми факторами к ЭМП являются различные сигналы от микроокружения опухоли (гипоксия, цитокины, некоторые компоненты

внеклеточного матрикса и др.) [11, 12]. Крайне важно, что данный процесс является обратимым, и именно эрибулин способствует реверсии ЭМП за счет подавления активности 13 генов, участвующих в данном процессе, что приводит к потере опухолевыми клетками агрессивных характеристик. Лабораторные исследования подтвердили, что терапия эрибулином в течение 7 дней приводила к повышению экспрессии в опухоли генов эпителиальных маркеров (CDH1 и KRT18) и снижению уровня экспрессии генов мезенхимальных маркеров (CDH2, VIM, TWIST1, SNAI2, ZEB1 и ZEB2) [13, 14]. Кроме того, в исследованиях на клеточных линиях гормононегативного и гормоноположительного РМЖ эрибулин значительно уменьшал долю стволовых опухолевых клеток, что может являться причиной увеличения выживаемости при распространенном процессе [15].

Такие уникальные механизмы противоопухолевой активности эрибулина обеспечивают высокую эффективность препарата у предлеченных больных мРМЖ. Так, эффективность эрибулина после антрациклинов и таксанов продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях III фазы (305, 301). В исследовании EMBRACE (305) эрибулин продемонстрировал достоверное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача (винорелбин, капецитабин, гемцитабин и др.): 13,2 мес vs 10,5 мес ($p=0,014$) [16]. В исследовании 301 при сравнении с капецитабином у пациенток, получивших ранее минимум 1 линию, преимущество эрибулина в ОВ в 1,4 мес не достигло статистической значимости ($p=0,056$) [17]. По данным заранее спланированного поданализа достоверное улучшение ОВ на 2,4 мес в группе эрибулина отмечено у пациенток с HER2-негативным фенотипом опухоли ($p=0,03$), а при ТНРМЖ медиана ОВ в группе эрибулина на 5 мес превысила медиану ОВ в группе капецитабина (14,4 vs 9,4 мес соответственно, $p=0,0062$) [18].

Опубликованный в 2018 г. новый подгрупповой анализ из исследования 301 продемонстрировал увеличение ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во 2-й линии терапии [19]. Из 1102 пациентов в данный подгрупповой анализ были включены 392 (36%) пациента с HER2-отрицательным мРМЖ, получивших терапию 2-й линии. У пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ на терапии 2-й линии в группе эрибулина ОВ была значительно выше по сравнению с ОВ в группе капецитабина (медиана ОВ 16,1 по сравнению с 13,5 мес соответственно; относительный риск – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,62–0,97; $p=0,026$) [19].

Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат, показавший эффективность при HER2-негативном РМЖ и ТНРМЖ, начиная со 2-й линии терапии распространенного заболевания после антрациклинов и таксанов. Результаты ранее проведенных исследований послужили основанием к одобрению препарата более чем 50 странами мира, включая и Россию, для лечения пациенток с мРМЖ с предшествующей терапией антрациклинами и таксанами. Однако для решения вопроса о назначении очень важен собственный опыт использования препарата в рутинной клинической практике [20, 21].

В настоящей статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в ежедневной клинической практике 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений разных регионов России. Основной целью данного ретроспективного анализа были оценка эффективности и безопасности эрибулина у пациенток с мРМЖ в условиях реальной клинической практики и поиск возможных предикторов его эффективности.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные пациентов, пролеченных эрибулином, в разных лечебных учреждениях России с 2014 по 2018 г. Проанализированы истории болезни 459 пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса лечения эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению препарата в России.

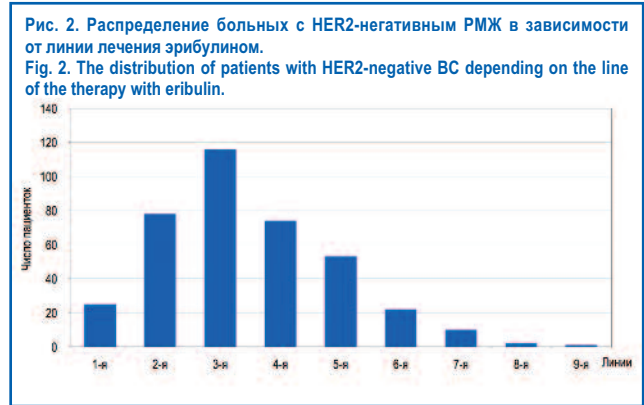


Таблица 1. Клинические и морфологические данные пациенток, включенных в анализ
Table 1. Clinical and morphological data of patients included in the analysis

Параметр	Значение	
	абс.	%
Возраст, медиана (колебания), лет	56 (29–81)	
Статус по шкале ECOG 0–1	357	78
Статус по шкале ECOG 2–3	102	22
РЭ+ и/или РП+, HER2-	229	49,9
РЭ-, РП-, HER2-	152	33,1
HER2-положительный	78	17
Число зон поражения, медиана (диапазон)	3 (1–6)	
≥3 зон поражения	191	41,6
Висцеральные метастазы	334	73
Всего	459	100

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона.

Таблица 2. Характеристика режимов ХТ, предшествующих терапии эрибулином, и пациенток, включенных в анализ
Table 2. The characteristic of chemotherapy modes used before the treatment with eribulin and of patients included in the analysis

Предшествующая ХТ	Значение	
	абс.	%
Антрациклины и таксаны	433	94,3
Только таксаны	17	3,7
Только антрациклины	9	2
Капецитабин	175	38,1

Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный биологический подтип опухоли, определявшийся по результатам иммуногистохимического исследования, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм³, тромбоцитов – более 100 тыс/мм³, гемоглобина – более 10,0 г/дл).

В данный анализ реальной клинической практики были включены больные мРМЖ в удовлетворительном и относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0–2) в возрасте от 29 до 81 года (средний возраст – 56 лет). Большинство пациенток (381, 83%) имели HER2-негативный подтип опухоли: 229 (49,9%) – люминальный рак и 152 пациентки (33,1%) – ТНРМЖ, HER2-позитивный биологический подтип был зарегистрирован у 78 (17%) пациенток (табл. 1).

Висцеральные метастазы определялись у большинства больных (73%), метастатическое поражение 3 и более зон отмечалось у 191 (41,6%) больной. Метастатическое поражение легких выявлено у 209 (45,5%) пациенток, печени –

195 (42,5%), костей – 224 (48,8%). В анализ также были включены 35 (7,6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга. Локализация метастазов представлена на рис. 1.

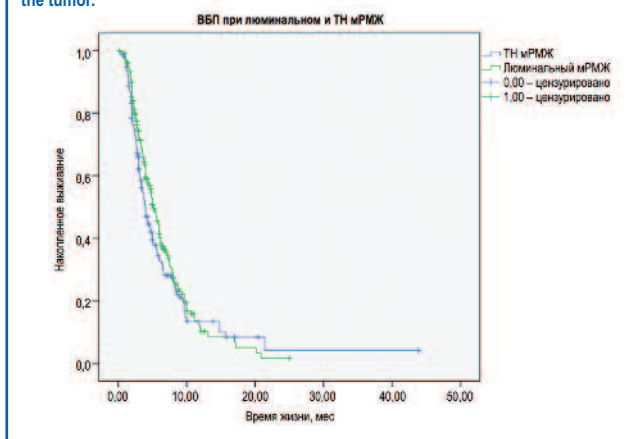
Число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 10 (медиана 2). Варианты предшествующего лечения представлены в табл. 2. Следует отметить, что практически все больные (94,3%) ранее получали ХТ по поводу диссеминированного заболевания таксанами и антрациклинами, а 38,1% получали также капецитабин. Во всех центрах химиотерапия (ХТ) эрибулином проводилась в стандартном режиме: препарат назначался в дозе 1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла. Кроме того, при метастатическом поражении костей пациенткам вводились остеомодифицирующие агенты в общепринятых режимах (бисфосфонаты, деносумаб).

Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препарата. Была проанализирована эффективность терапии эрибулином у пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ; эффективность оценивалась после каждого двух курсов ХТ эрибулином согласно критериям RECIST (версия 1.0–1.1). Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), которая рассчитывалась по методу Kaplan–Meier. Сравнение кривых выживаемости выполнялось при помощи при log-rang-теста. Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям СТСАЕ.

Таблица 3. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ
Table 3. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC

Параметр	Вся группа (n=381), абс. (%)	РЭ/РП+ (n=229), абс. (%)	ТН (n=152), абс. (%)
ПР	4 (3)	4 (5,1)	0
ЧР	23 (17,2)	16 (20,5)	7 (12,5)
СЗ	64 (47,8)	41 (52,6)	25 (44,6)
СЗ>6 мес	22 (16,4)	–	–
Прогрессирование	42 (31,3)	17 (21,8)	24 (42,9)
ЧОО (ПР+ЧР)	27 (20,1)	20 (25,6)	7 (12,5)
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	91 (67,9)	61 (78,2)	32 (57,1)
ЧКЭ (ПР+ЧР+СЗ>6 мес)	49 (36,6)	–	–

Рис. 3. ВБП у пациенток с HER2-негативным мРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли.
Fig. 3. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on the phenotype of the tumor.



Результаты лечения Эффективность терапии эрибулином при HER2-отрицательном мРМЖ в популяции российских женщин

При HER2-отрицательном мРМЖ (381 больная) эрибулин в 1-й линии терапии получили 25 (6,6%) пациенток, во 2-й – 78 (20,5%), в 3-й – 116 (30,4%), в 4-й и более – 162 (42,5%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–61). Таким образом, терапию эрибулином в качестве 2–4-й линий лечения получили большинство больных (70%); рис. 2.

Несмотря на предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут у 78 (20,5%) больных: полные регрессии (ПР) – у 12 (3,2%) пациенток, частичные (ЧР) – 66 (17,3%). Стабилизация заболевания (СЗ) отмечалась у 201 больной (52,7%), из них у 75 (19,7%) – длительностью свыше 6 мес. Таким образом, контроль роста опухоли – КРО (объективный ответ + стабилизация) составил 73,2%, а частота клинической эффективности – ЧКЭ (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – 40,2%. Прогрессирование заболевания отмечено у 102 (26,8%) больных.

Частота объективного ответа (ЧОО) была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с ТНРМЖ: 23,5% vs 15,8%; КРО – 76,9% vs 67,8% соответственно. Прогрессирование заболевания было чаще при ТНРМЖ (32,2%), чем при люминальном подтипе (23,1%); табл. 3.

Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВБП составила 4,83 мес (95% ДИ 4,33–5,33 мес), в подгруппе люминального РМЖ – 5,17 мес (95% ДИ 4,4–5,94), ТНРМЖ – 4,0 мес (95% ДИ 3,29–4,72); рис. 3.

Следует отметить, что эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения была выше у больных, получивших препарат на более ранних этапах: ЧОО и КРО почти в 2 раза превосходили эти показатели по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях (рис. 4, 5). Так, ЧОО при применении эрибулина в 1–3-й линиях составила 24,2%, КРО – 82,2% против 15,4% и 58,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения. Различия между показателями КРО статистически достоверны ($p < 0,05$).

Медиана ВБП у пациенток, получивших лечение эрибулином в 1–3-й линии, составила 5,07 мес (95% ДИ 4,38–5,38) против 4,27 мес (95% ДИ 3,68–4,91) – у пациенток, получивших терапию препаратом в 4 и более поздних линиях. Различия между показателями ВБП при раннем и позднем назначении эрибулина статистически достоверны ($p = 0,033$); рис. 6.

Различия были нами выявлены и при анализе ВБП в зависимости от линии терапии и биологического подтипа опухоли. Так, в группе люминальных карцином наилучшие показатели ВБП (6,0 мес) имели пациентки, получившие эрибулин в 1 и 2-й линии лечения. Начиная с 3-й линии терапии отмечено снижение показателей ВБП с 4,8 до 3,9 мес у больных, получавших эрибулин в 6-й линии. Мак-

Рис. 4. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии назначения препарата.
Fig. 4. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC, depending on the line of the drug prescription.

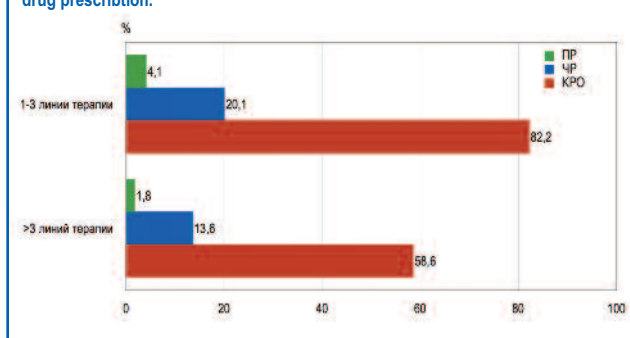


Таблица 4. Нежелательные явления на терапии эрибулином (n=381)
Table 4. Adverse effects of eribulin therapy (n=381)

Нежелательное явление	абс.	%
Анемия	28	7,3
Нейтропения 1–2-й степени	75	19,7
Нейтропения 3–4-й степени	51	13,4
Тромбоцитопения 1–2-й степени	20	5,2
Тромбоцитопения 3–4-й степени	32	8,4
Периферическая нейропатия 1–2-й степени	23	6
Периферическая нейропатия 3–4-й степени	10	2,6

симальные показатели выживаемости (5,7 мес) при ТНРМЖ имели пациентки, получившие эрибулин в 1-й линии лечения; у больных, получивших препарат во 2-й и последующих линиях, отмечены более низкие показатели выживаемости (≤ 4 мес); рис. 7.

Особую категорию больных представляют пациентки старшей возрастной группы, лечение которых требует назначения одновременно эффективных и максимально безопасных лекарственных агентов. В нашем анализе 1/4 больных были в возрасте старше 60 лет (n=133, 24,6%), что позволило выполнить сравнительный анализ эффективности терапии эрибулином в разных возрастных группах. Результаты исследования продемонстрировали одинаковую эффективность препарата, вне зависимости от возраста пациенток. Так, в группе женщин старше 60 лет ЧОО составила 18,8% (у 5 больных наблюдались ПР и у 20 – ЧР). У пациенток моложе 60 лет ЧОО практически не отличалась и составила 21,3% (7 больных с полным ответом и 46 – с ЧР). Медиана ВБП у пациенток моложе 60 лет составила 5,1 мес (95% ДИ 3,95–6,2), у женщин 60 лет и старше – 4,27 мес (95% ДИ 3,64–4,9), различия статистически недостоверны ($p = 0,156$); рис. 8.

Особое внимание было уделено поиску потенциальных маркеров-предикторов «высокой чувствительности» к эрибулину. С этой целью нами была выделена группа пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ (72 случая, 19%), у которых время до прогрессирования составило 8 мес и более. В данной группе были пациентки как с тройным отрицательным раком – 22 (30,6%) случая, так и люминальным HER2-негативным РМЖ – 50 (69,4%) пациенток. Уровень объективного ответа в этой группе больных был максимально высоким (n=35, 48,6%), включая 7 случаев полного ответа и 28 случаев ЧР, при этом более чем у 1/2 пациенток данной группы (51,4%) отмечена длительная СЗ. Примечательно, что длительный контроль над болезнью наблюдался вне зависимости от локализации метастазов: при поражении кожи и мягких тканей – у 16 пациенток, плевры – 15, костей – 35, отдаленных лимфоузлов – 24, при поражении легких – 31, печени – 32 и даже головного мозга – у 7 пациенток. Больше 1/2 пациенток (48 больных, 66,7%) имели висцеральные метастазы. Таким образом, у каждой 5-й пациентки с HER2-отрицательным мРМЖ наблюдается уни-

Рис. 5. Эффективность эрибулина при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии.
Fig. 5. The efficacy of eribulin in HER2-negative mBC depending on the treatment line.

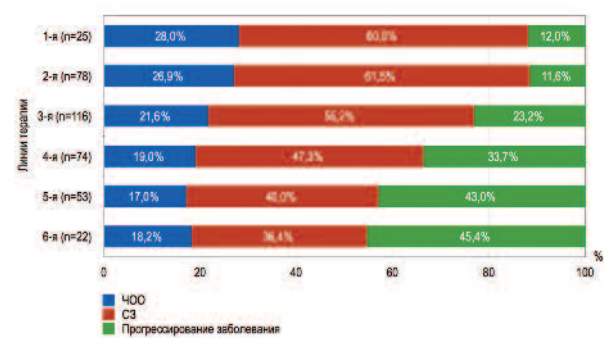


Рис. 7. Показатели ВБП в зависимости от линии терапии и биологического подтипа опухоли.
Fig. 7. PFS rate depending on the line of therapy and tumor biological subtype.

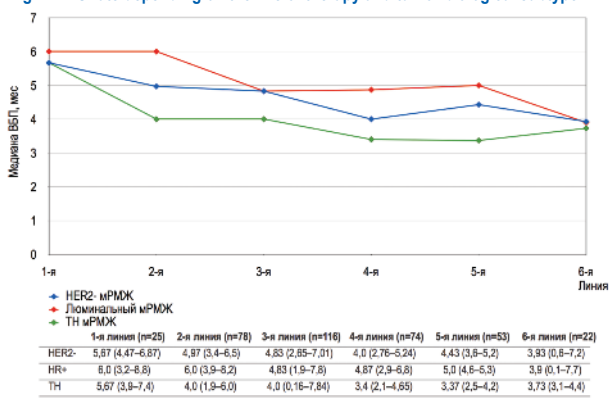


Рис. 6. ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от линии терапии.
Fig. 6. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on the line of therapy.

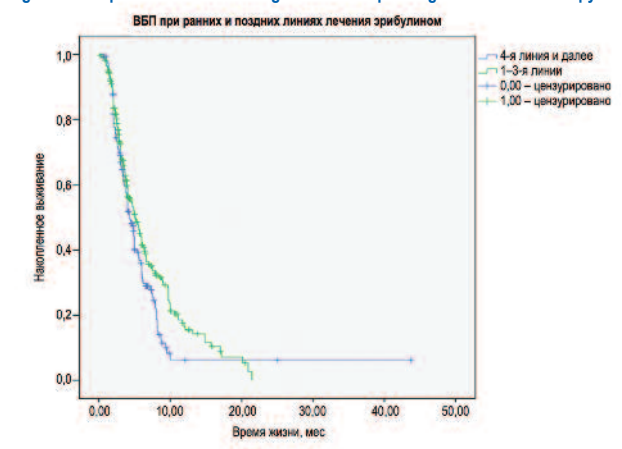
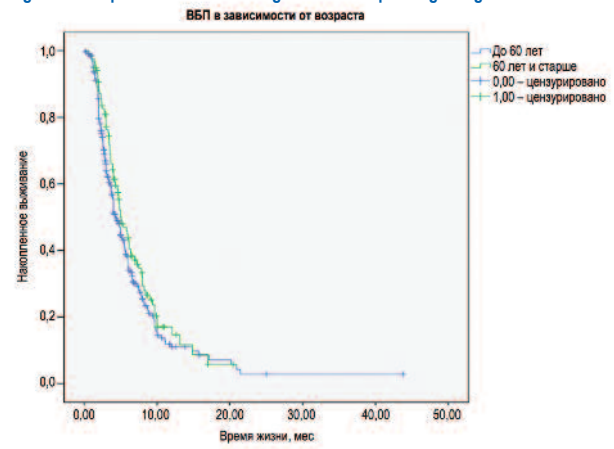


Рис. 8. ВБП при HER2-отрицательном мРМЖ в зависимости от возраста.
Fig. 8. PFS of patients with HER2-negative mBC depending on age.



кальный феномен «особой чувствительности» к эрибулину, вне зависимости от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов, что отражается на показателях клинической эффективности лечения и длительном безрецидивном периоде.

Переносимость эрибулина и причины отмены терапии

Безопасность терапии эрибулином была оценена у 381 больной. Число нежелательных явлений было невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у 51 (13,4%) больной, тромбоцитопения 3–4-й степени – у 32 (8,4%), анемия любой степени – у 28 (7,3%). Ни одного случая фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени отмечалась у 23 (6%), 3–4-й степени – у 10 (2,6%) пациенток (табл. 4).

Пятидесяти четырем (14,2%) больным потребовалась редукция дозы препарата в связи с токсичностью, после чего терапия эрибулином продолжалась без выраженных нежелательных явлений.

Обсуждение полученных данных и выводы

мРМЖ – хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого являются продление жизни и сохранение ее качества; среди имеющихся лекарственных агентов для лечения распространенных форм заболевания именно эрибулин имеет желаемое соотношение эффективности и предсказуемого профиля токсичности [1, 4]. Высокая эффективность препарата при разных биологических подтипах РМЖ обусловлена как прямым цитостатическим эффектом эрибулина (блокирование митоза через образо-

вание функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимого подавления фазы роста микротрубочек и блокады клеточного цикла в фазе G2-M), так и наличием у него многонаправленных немитотических механизмов действия (влияния на перфузию опухоли и ремоделирование ее сосудистого русла, реверсию ЭМП и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [8]. Результаты проведенных рандомизированных исследований III фазы (305, 301) подтвердили эффективность эрибулина в лечении больных мРМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны, что и послужило основанием для одобрения препарата для лечения распространенного предлеченного РМЖ в более чем 50 странах мира, включая и Россию [6]. Однако для решения вопроса о назначении эрибулина очень важен клинический опыт использования препарата в рутинной клинической практике у российских больных.

Нами оценены эффективность и безопасность терапии эрибулином у 459 пациенток с распространенным РМЖ, получавших лечение в 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждениях разных регионов России с 2014 по 2018 г. Пациентки получили как минимум 2 курса лечения эрибулином в стандартном режиме (1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной внутривенной инфузии в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла) в соответствии с зарегистрированными показаниями. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. При HER2-отрицательном мРМЖ (381 больная) эрибулин в 1-й линии терапии получили 25 (6,6%) пациенток, во 2-й – 78 (20,5%), в 3-й – 116 (30,4%), в 4-й и более – 162 (42,5%) больных. Медиана числа циклов эрибулина составила 5 (диапазон 2–61); терапия эрибулином в качестве 2-й и последующих линий получили большинство больных (70%).

Несмотря на предшествующую ХТ, объективный эффект достигнут в 78 (20,5%) наблюдениях, включая полные регрессии – у 12 (3,2%) пациенток, частичные – 66 (17,3%), СЗ – 201 (52,7%), из них у 75 (19,7%) – длительностью свыше 6 мес. КРО (объективный ответ + стабилизация) составил 73,2%, а ЧКЭ (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – 40,2%. Прогрессирование заболевания отмечено у 102 (26,8%) больных. ЧОО была выше в группе люминального РМЖ по сравнению с ТНРМЖ: 23,5% vs 15,8%; КРО – 76,9% vs 67,8% соответственно. Прогрессирование заболевания было чаще при ТНРМЖ (32,2%), чем при люминальном подтипе (23,1%). Во всей группе HER2-отрицательного мРМЖ медиана ВВП составила 4,83 мес (95% ДИ 4,33–5,33 мес), в подгруппе люминального РМЖ – 5,17 мес (95% ДИ 4,4–5,94), ТНРМЖ – 4,0 мес (95% ДИ 3,29–4,72), что полностью согласуется с данными, полученными в рандомизированных исследованиях III фазы [16, 17]. Более того, как было ранее продемонстрировано в международных исследованиях, эффективность эрибулина и у российских больных напрямую зависела от линии лечения: ЧОО при применении эрибулина в 1–3-й линиях составила 24,2%, КРО – 82,2% против 15,4% и 58,6% соответственно в 4-й и более линиях лечения, $p < 0,05$. Важно, что в популяции российских женщин профиль безопасности терапии эрибулином был предсказуемым; общее число нежелательных явлений было невелико, а их спектр весьма ограничен.

При анализе результатов лечения российских пациенток с HER2-отрицательным мРМЖ 72 (19%) пациенток ВВП при терапии эрибулином составила 8 мес и более. Подобные данные не были представлены в ранее опубликованных исследованиях. Причем данный феномен «особой чувствительности» к эрибулину был зарегистрирован нами вне зависимости от биологического подтипа опухоли. В данной группе ЧОО со-

ставила 48,6% (n=35), включая 7 случаев полного ответа и 28 случаев ЧР, при этом более чем у 1/2 пациенток данной группы (51,4%) отмечена длительная СЗ. Примечательно, что длительный контроль над болезнью наблюдался вне зависимости от локализации метастазов: при поражении кожи и мягких тканей – у 16 пациенток, плевры – 15, костей – 35, отдаленных лимфоузлов – 24, легких – 31, печени – 32 и даже головного мозга – у 7 пациенток. Больше 1/2 пациенток (48 больных, 66,7%) имели висцеральные метастазы. Таким образом, у каждой пятой пациентки с HER2-отрицательным мРМЖ наблюдается уникальный феномен «особой чувствительности» к эрибулину, вне зависимости от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов, что отражается на высоких показателях клинической эффективности лечения и длительном безрецидивном периоде. Дальнейшее изучение данного феномена представляется очень интересным для индивидуализации лечения пациенток с мРМЖ в реальной практике и для поиска потенциальных маркеров-предикторов «высокой чувствительности» к эрибулину.

Продемонстрированная эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских пациенток в условиях реальной клинической практики полностью подтверждают результаты проведенных ранее рандомизированных исследований. Сочетание эффективности при различных биологических подтипах опухоли с предсказуемым профилем безопасности делает эрибулин ценной опцией выбора у российских больных с распространенным РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны.

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

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD.Kaprina, VV.Starinskogo, GV.Petrovoi. Moscow: MNI OI im. PA.Gertsena – filial FGBU "NMI TS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).*]
2. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150 (3): 547–57. DOI: 10.1007/s10549-015-3352-0
3. Lebert JM, Lester R, Powell E et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* 2018; 25 (Suppl. 1): S142–S150. DOI: 10.3747/co.25.3954
4. Стенина МБ, Жужова ЛГ, Королева ИА. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018; 8: 113–44. [*Stenina MB, Zbukova LG, Koroleva IA et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2018; 8: 113–44 (in Russian).*]
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Breast* 2017; 31: 244–59.
6. Колядина ИВ, Поддубная ИВ. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная онкология. 2018; 20 (3): 26–9. [*Kolyadina IV, Poddubnaya IV. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–9 (in Russian).*]
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ LP-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 29.11.2018). [*Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Khalaven® (RU LP-001782 ot 28.07.2012, s izmeneniiami ot 29.11.2018) (in Russian).*]
8. Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
9. Funahashi 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 (10): 1334–42.
10. 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.
11. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97–110.
12. Liu X, Fan D. The epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: functional and mechanistic links. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1279–91.
13. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesilate 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.
14. 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.
15. Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashta T et al. Antitumor and anticancer stem cell activities of eribulin mesylate and antiestrogens in breast cancer cells. *Breast Cancer* 2016; 23: 425–36.
16. 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 (9769): 914–23.
17. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 594–601.
18. Twelves C, Awada A, Cortes J et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer* 2016; 10: 77–84.

19. Pivov X, Seock Ab Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic breast cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
20. Болотина Л.В., Манзюк Л.В., Горбунова В.А. и др. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. *Современная Онкология*. 2016; 18 (3): 27–32. [Bolotina LV, Manziuk LV, Gorbunova VA. et al. The results of the first retrospective data analysis of eribulin application in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 27–32. (in Russian)]
21. Манзюк Л.В., Коваленко Е.И., Горбунова В.А. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (3): 44–54. [Manziuk LV, Kovalenko EI, Gorbunova VA. et al. Effektivnost' i bezopasnost' eribulina pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy: dannye iz real'noi klinicheskoi praktiki v Rossii. *Zlokachestvennye opukhli*. 2017; 7 (3): 44–54. (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: veragorbounova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. 1-м онкохирургическим (маммологическим) отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Раевская Наталья Александровна – зав. 10-м онкологическим отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Иткин Илья Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог 10-го онкологического отд-ния СПбГБУЗ ГКОД

Филоненко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог дневного стационара №1 ГБУЗ МГОБ №62

Жилыева Лариса Анатольевна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ОБУЗ КОКОД

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. отд-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач высшей категории отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Пономаренко Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ООД

Шикина Валентина Евгеньевна – зав. отд-нием, дневной стационар ГБУЗ МО МООД

Суслова Ирина Рудольфовна – зав. отд-нием, дневной стационар ГБУЗ ОД №4

Романчук Ольга Викторовна – врач-онколог, ГБУЗ ОД №4

Козлов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии филиала №5 ГБУЗ ДКЦ №1

Рзаев Али-Дзарахмат Салманович – канд. мед. наук, врач-онколог филиала №5 ГБУЗ ДКЦ №1

Марфутов Василий Васильевич – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава»

Андрейшкина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава»

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Миташок Ирина Степановна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ

Тихановская Наталья Михайловна – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТООД

Vera A. Gorbunova – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: veragorbounova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Irina V. Kolyadina – MD, Ph.D, Leading Researcher, Professor in the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Elena I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Researcher in the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila V. Manziuk – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of Outpatient Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena V. Artamonova – MD, Ph.D, Head of the Department of Chemotherapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – MD, Ph.D, Professor of RAS, Deputy Director, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Larisa V. Bolotina – MD, Ph.D, Head of the Department of Chemotherapy, P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center

Tatiana Iu. Semiglazova – MD, Ph.D, Professor, Head of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology

Aleksei G. Manikhas – MD, Ph.D, Head of the Department of Oncosurgery (Mammology) No.1, City Clinical Oncology Dispensary

Natalia A. Raevskaia – Head of the Department of Oncology No.10, City Clinical Oncology Dispensary

Iliia M. Itkin – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Oncology No.10, City Clinical Oncology Dispensary

Dmitrii V. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Day Patient Department No.1, Moscow City Oncology Hospital №62

Larisa A. Zhilyayeva – Head of the Department of Outpatient Chemotherapy, Kursk Regional Clinical Oncology Center

Viktor E. Gol'dberg – MD, Ph.D, Professor, Honored Scientist of the RF, Head of the Department of Chemotherapy Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

Natalia O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center

Dmitrii M. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), High Level Certificate Physician, Head of the Department of Chemotherapy, Regional Oncology Center

Valentina E. Shikina – Head of Day Patient Department, Moscow Regional Oncological Dispensary

Irina R. Suslova – Head of Day Patient Department, Oncologic Dispensary №4

Olga V. Romanchuk – Oncologist, Oncologic Dispensary №4

Dmitrii V. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology the Division No.5, Diagnostic Clinical Center №1

Ali-Dzarakhmat S. Rzaev – Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Division No.5, Diagnostic Clinical Center №1

Vasilii V. Marfutov – Oncologist, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Irina I. Andreiashkina – MD, Ph.D, Deputy External Expert-Oncologist of the Department of Health of Moscow, Leading Researcher, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Liubov' I. Vladimirova – MD, Ph.D, Professor, Head of the Department of Antitumor Therapy No.1, Rostov Research Institute of Oncology

Irina S. Mitashok – Head of the Department of Antitumor Therapy No.2, Rostov Research Institute of Oncology

Natalia M. Tikhonovskaia – Chemotherapist of the Department of Antitumor Therapy No.1, Rostov Research Institute of Oncology

Elena V. Karabina – Head of the Department of Antitumor Therapy, Tula Regional Oncologic Dispensary

- Мухаметшина Гузель Зиннуровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РКОД
- Хасанова Альфия Ирековна** – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №2 ГАУЗ РКОД
- Сафина Суфия Зыевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №3 ГАУЗ РКОД
- Шайдоров Михаил Владимирович** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ СО ТГКБ №5
- Морозов Дмитрий Александрович** – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Прокофьева Елена Павловна** – зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ПООД
- Крамская Людмила Викторовна** – врач-онколог, заведующая 2-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д.Плетнева, онкологический диспансер»
- Карандеева Татьяна Владимировна** – врач-онколог, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д.Плетнева, онкологический диспансер»
- Евстигнеева Ирина Владимировна** – зав. диспансерным отд-нием ГБУЗ ТОКОД
- Овчинникова Елена Георгиевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ НО НОКОД
- Клементьева Татьяна Павловна** – врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ НО НОКОД
- Хрупало Ольга Владимировна** – окружной специалист, филиал №3 ГБУЗ ДКЦ №1
- Тювинова Елена Вячеславовна** – врач-онколог ГБУЗ ГП №201
- Шерстнев Виктор Михайлович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ОД №5
- Чернов Игорь Софроньевич** – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ОД №5
- Колоколов Джеймс Джексонвич** – врач-онколог ГБУЗ ГП №195
- Гайсина Елена Александровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»
- Левченко Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием «Дневной стационар с койками для химиотерапии» ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)
- Чубенко Вячеслав Андреевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)
- Повышев Антон Юрьевич** – врач-химиотерапевт БУ ХМАО-Югры ОКБ
- Юдина Инна Викторовна** – зав. дневным стационаром БУЗОО КОД
- Воротилина Людмила Викторовна** – врач-химиотерапевт дневного стационара БУЗОО КОД
- Андреева Татьяна Вячеславовна** – зав. отд-нием химиотерапии ОГБУЗ СООКД
- Туманян Гарник Сасунович** – врач-онколог ГБУЗ ПКОД
- Козяков Антон Евгеньевич** – зав. онкологическим отд-нием №2 ГБУЗ НСО НОКОД
- Гильмутдинова Людмила Алексеевна** – зав. маммологическим центром КГБУЗ КЦЦО
- Осипов Михаил Анатольевич** – врач-онколог отд-ния дневного стационара химиотерапии ГБУЗ ЛООД
- Шатохина Алина Станиславовна** – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром ГБУЗ КОД №1
- Важенина Алена Александровна** – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «МО «Санрайз-Клиник»
- Чичканова Ангелина Семеновна** – зав. онкологическим отд-нием ФБУЗ ПОМЦ
- Владимиров Владимир Иванович** – д-р мед. наук, зав. дневным стационаром ГБУЗ СК ПМОД
- Иванов Александр Николаевич** – врач-онколог АО ЧР РКОД
- Белохвостова Анна Сергеевна** – врач-онколог МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
- Чернякова Елена Михайловна** – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ РК РОД
- Тульчина Елена Анатольевна** – зав. отд-нием химиотерапии ГАУЗ БООД
- Маклашова Светлана Александровна** – врач-ординатор отд-ния химиотерапии ГАУЗ БООД
- Шкоденко Оксана Николаевна** – зав. отд-нием химиотерапевтическим отд-нием №2, ГБУЗ СККОД
- Косталанова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ХТО №2 ГБУЗ СОКОД
- Тарасова Анна Владимировна** – зав. отд-нием химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ СО ТГКБ №5
- Кузьмина Евгения Сергеевна** – врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием ГБУЗ СОКБ
- Guzel' Z. Mukhametshina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.1, Republican Clinical Oncology Dispensary
- Al'fiia I. Khasanova** – Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department No.2, Republican Clinical Oncology Dispensary
- Sufiia Z. Safina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.3, Republican Clinical Oncology Dispensary
- Mikhail V. Shaidorov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Tolyatti City Clinical Hospital №5
- Dmitrii A. Morozov** – Resident Doctor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology
- Elena P. Prokof'eva** – Head of Day Patient Chemotherapy Department, Penza Regional Oncology Center
- Liudmila V. Kramskaia** – Oncologist, Head of the Department of Oncology No.2, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, a separate division "Oncological Dispensary"
- Tat'iana V. Karandeeva** – Oncologist, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, a separate division "Oncological Dispensary"
- Irina V. Evstigneeva** – Head of the Dispensary Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary
- Elena G. Ovchinnikova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary
- Tat'iana P. Klement'eva** – Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary
- Olga V. Khrupalo** – District Specialist, the Division No.3, Diagnostic Clinical Center №1
- Elena V. Tiuvinova** – Oncologist, City Polyclinic №201
- Viktor M. Sherstnev** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Oncologic Dispensary №5
- Igor' S. Chernov** – Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncologic Dispensary №5
- Dzheims Dz. Kolokolov** – Oncologist, City Polyclinic №195
- Elena A. Gaisina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, "Medical City"
- Natal'ia V. Levchenko** – Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care
- Viacheslav A. Chubenko** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care
- Anton Iu. Povyshev** – Chemotherapist, District Clinical Hospital
- Inna V. Iudina** – Head of Day Patient Department, Clinical Oncologic Dispensary
- Liudmila V. Vortilina** – Chemotherapist of Day Patient Department, Clinical Oncologic Dispensary
- Tat'iana V. Andreeva** – Head of the Department of Chemotherapy, Smolensk Regional Oncological Dispensary
- Garnik S. Tumanian** – Oncologist, Primorsky Regional Oncology Center
- Anton E. Kozjakov** – Head of the Department of Oncology No.2, Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary
- Liudmila A. Gil'mutdinova** – Head of the Mammalogy Center, Regional Clinical Center of Oncology
- Mikhail A. Osipov** – Oncologist of Day Patient Department, Leningrad Regional Oncological Dispensary
- Alina S. Shatkhina** – Head of the Department of Outpatient Chemotherapy and Day Patient Department, Clinical Oncology Dispensary №1
- Alena A. Vazhenina** – Cand. Sci. (Med.), General Director Medical Center "Sunrise Clinic"
- Angelina S. Chichkanova** – Head of the Department of Oncology, Privolzhskii District Medical Center
- Vladimir I. Vladimirov** – MD, Ph.D, Head of the Day Patient Department, Pyatigorsk Interdistrict Oncologic Dispensary
- Aleksandr N. Ivanov** – Oncologist, Republican Clinical Oncologic Dispensary
- Anna S. Belokhvostova** – Oncologist, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center
- Elena M. Cherniakova** – Head of Day Patient Department, Republican Oncology Center
- Elena A. Tulchina** – Head of the Department of Chemotherapy, Bryansk Regional Oncological Center
- Svetlana A. Maklashova** – Resident Doctor of the Department of Chemotherapy, Bryansk Regional Oncological Center
- Oksana N. Shkodenko** – Head of the Department of Chemotherapy No.2, Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary
- Iuliia V. Kostalanova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy No.2, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary
- Anna V. Tarasova** – Head of the Department of Chemotherapy No.1, Tolyatti City Clinical Hospital №5
- Evgeniia S. Kuz'mina** – Oncologist, Head of the Department of Oncology, Salekhard District Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев

М.И.Савельева^{✉1}, И.А.Дудина², Ю.С.Захаренкова², А.К.Игнатова², К.А.Рыжикова¹, Ж.А.Созаева¹, Д.А.Кудлай³, О.М.Перфильева¹, И.В.Поддубная¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

✉marinasaveleva@mail.ru

Аннотация

Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), препарат выбора при эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в пременопаузе, а также в постклимактерическом периоде. Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы при участии ферментов цитохрома P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19. Гены CYP являются полиморфными, поэтому среди пациенток наблюдаются различия в метаболизме тамоксифена, способствующие изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияющие на эффективность терапии РМЖ. В данной статье представлены два клинических случая, описывающих пациенток с люминальным А РМЖ, с похожими прогностическими характеристиками, но имеющих разную переносимость терапии тамоксифеном. Было проведено анкетирование, затем у пациенток были взяты образцы буккального эпителия для генетического анализа мутаций генов CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2,3, CYP2C19*2,3 и ABCB1 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. У пациентки А. идентифицированы клинически значимые мутации генов CYP2D6(*1/*4), CYP3A5(*3/*3) и CYP2C9(*2/*3), у пациентки Б. ни один из изучаемых полиморфизмов обнаружен не был. В течение 1 мес после начала эндокринотерапии тамоксифеном пациентка Б. отметила появление ярко выраженных побочных эффектов (боли в костях разной локализации, слабость, головокружения, умеренные приливы, ночная потливость и др.), которые значительно снижали качество жизни, что потребовало через 3 мес смены препарата. Пациентка А. принимает тамоксифен в течение 19 мес, изменения общего состояния не отмечает. В данной статье также представлен анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, выдвинута гипотеза о роли этих полиморфизмов в возможности развития побочных эффектов при терапии тамоксифеном и описаны возможные пути преодоления проблемы резистентности. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов, в том числе и тамоксифена, а при оценке противопоказаний речь будет идти не только о наличии/отсутствии клинических предикторов, но и об оценке фармакогенетического профиля пациента.

Ключевые слова: рак молочной железы, тамоксифен, фармакогенетика, цитохромы, полиморфизм.

Для цитирования: Савельева М.И., Дудина И.А., Захаренкова Ю.С. и др. Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 24–30. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190248

Best Practice

Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: case reports

Marina I. Savelyeva^{✉1}, Irina A. Dudina², Juliya S. Zaharenkova², Anna K. Ignatova², Kristina A. Ryzhikova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Dmitriy A. Kudlay³, Oksana M. Perfilova¹, Irina V. Poddubnaya¹

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

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8, b. 1, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation;

³Institute of Immunology of FMBA of Russia. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoie sh., d. 24, str. 2

✉marinasaveleva@mail.ru

Abstract

Tamoxifen is the selective modulator of estrogen receptors. Nowadays, it is widely used for treatment of premenopausal women with ER(+) breast cancer likewise for postmenopausal women with treatment contraindications to aromatase inhibitors. Tamoxifen is a prodrug which is metabolized by cytochrome P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 to active metabolites. There is high variability in the CYP genes therefore differences in tamoxifen metabolism, tamoxifen individual response and efficacy are observed among patients. This article presents two clinical case reports. Both patients have breast cancer luminal A subtype, similar prognosis and are administered tamoxifen but they have diverse clinical effects. Patients responded to the survey questionnaire, then samples of buccal epithelium were taken for genetic analysis of CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2,3, CYP2C19*2,3, ABCB1 gene mutations by use of real time PCR. In patient A samples were detected significant mutations in CYP2D6 (*1/*4), CYP3A5 (*3/*3) и CYP2C9 (*2/*3), but there were no mutations detected in patient B. It is interesting that patient B has had prominent tamoxifen adverse effects, such as flushes, ostealgia, faintness, after 1 month of tamoxifen therapy. Patient A has taken tamoxifen for 19 months without any adverse effects. Also there is a review in this article about clinical value of different CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 polymorphisms. Additionally, we make a suggestion about the role of polymorphisms in tamoxifen adverse effects and the way of solution for problems of tamoxifen resistance. We suppose that routine genetic study before tamoxifen administration would help to predict individual intolerance and increase the efficacy of treatment.

Key words: breast cancer, tamoxifen, pharmacogenetics, cytochrome, polymorphism.

For citation: Savelyeva M.I., Dudina I.A., Zaharenkova J.S. et al. Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: case reports. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 24–30. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190248

Введение

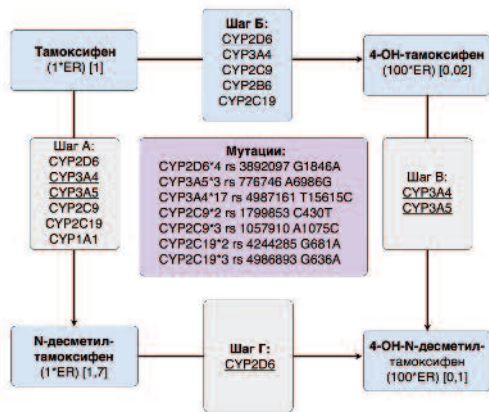
Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER) – за 30 лет использования в повседневной клинической практике зарекомендовал себя в качестве «золотого стандарта» лечения ER-положительных опухолей молочной железы [1]. Две трети пациенток с раком молочной железы (РМЖ) имеют люминальный молекулярно-генетический подтип опухоли и, следовательно, являются кандидатами на длительную эндокринную терапию. Текущие рекомендации по лечению РМЖ и профилактике его рецидивов рекомендуют использовать тамоксифен как единственный вариант эндокринотерапии для женщин в пременопаузе, а в постменопаузе предлагают в качестве альтернативы данному препарату или как следующий этап лечения лекарственный препарат из группы ингибиторов ароматазы [2, 3]. Тамоксифен снижает риск развития рецидива ER-положительного РМЖ почти на 50%, а риск смерти примерно на 25% [4]. Несмотря на более чем 30-летний опыт клинического использования данного препарата и большое количество научной литературы, посвященной изучению резистентности к тамоксифену, не существует надежных предикторов эффективности к эндокринотерапии, объясняющих различия в клиническом ответе и частоте развития побочных эффектов у женщин с аналогичными клиническими характеристиками и прогностическими факторами.

Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы различными ферментами системы цитохрома P450 в печени (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19); рис. 1 [5, 6]. Каждый метаболит обладает специфической аффинностью к ER, что определяет его активность [7]. Считается, что 4-гидрокситамоксифен и

4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен), в основном, ответственны за клинические эффекты тамоксифена. Оба этих метаболита имеют приблизительно 100-кратное более высокое сродство к ER по сравнению с тамоксифеном, но уровни эндоксифена в плазме в целом несколько выше, чем 4-гидрокситамоксифена [7]. Образование эндоксифена происходит при участии фермента CYP2D6 путем превращения неактивного первичного метаболита N-десметилтамоксифена, поэтому в последние два десятилетия активно разрабатывается идея о том, что генетический полиморфизм CYP2D6 – один из основных путей развития резистентности к терапии тамоксифеном [8, 9]. Но большинство крупных научных ассоциаций считают, что рутинное определение активности данного фермента нерентабельно, так как тамоксифен метаболизируется при участии нескольких полиморфных ферментов (CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). Таким образом, индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на эффективность терапии РМЖ и частоту развития побочных реакций.

В данной статье представлены два клинических случая, описывающих пациенток с люминальным А РМЖ, с похожими прогностическими характеристиками, но имеющих различную переносимость терапии тамоксифеном и диаметрально противоположные полиморфизмы некоторых генов системы цитохрома P450. Описание представленных в статье клинических случаев является частью исследования, одобренного этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО, цель которого – определить степень влияния полиморфизмов генов, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP3A, CYP2C, на частоту развития побочных эффектов при гор-

Рис. 1. Основные пути метаболизма тамоксифена и наиболее часто встречающиеся в российском регионе клинически значимые мутации этих генов.
Fig. 1. Main metabolic pathways for tamoxifen metabolism and the most clinically significant mutations in these genes are found in the Russian region.



*0 – аффинность метаболита к ER, [] – концентрации метаболита в сыворотке крови.
*0 – metabolite with ER affinity, [] – the metabolite concentrations in serum.

Рис. 2. Клинические и фармакогенетические противопоказания к приему тамоксифена.
Fig. 2. Clinical pharmacogenetics for tamoxifen therapy.



Таблица 1. Результаты генетического исследования пациентки А
Table 1. The results from patient A. genetic testing

Ген и его полиморфный маркер	Генетический вариант	Описание	Клинический эффект
CYP2D6*4 G1846A	GA (*1/*4)	Гетерозиготная мутация	Экспрессия фермента снижена (промежуточный метаболитатор)
CYP3A5*3 A6986G	GG (*3/*3)	Гомозиготная мутация	Фермент не экспрессируется (медленный/промежуточный метаболитатор**)
CYP3A4*17 T15615C	TT (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*2 C430T	CT (*2/*3)	Гетерозиготная мутация	Экспрессия фермента снижена (промежуточный метаболитатор**)
CYP2C9*3 A1075C	AC (*2/*3)	Гетерозиготная мутация	
CYP2C19*2 G681A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*3 G636A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена

**Здесь и в табл. 2 – недостаточная доказательная база.
**Here and at the table 2 – incomplete of evidence base.

монотерапии РМЖ тамоксифеном в адъювантном режиме. Кроме того, представлен анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, выдвинута гипотеза о роли этих полиморфизмов в развитии побочных эффектов терапии и описаны возможные пути решения проблемы резистентности.

Материалы и методы

Были исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3 – 28 женщин с люминальным РМЖ I–III стадии. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Научно-исследовательском центре ФГБОУ ДПО РМАНПО; материал исследования – букальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия. Специально разработанные нами анкеты были использованы для определения особенностей течения заболевания, учета проведенного лечения и сопутствующей патологии, анализа нежелательных лекарственных реакций и оценки их связи с гормонотерапией тамоксифеном. Для построения таблиц была использована программа Excel.

Результаты исследования представлены в виде описания клинических случаев.

Клинический случай 1

В возрасте 64 лет пациентке А. поставлен диагноз: РМЖ, T1N0M0, стадия IA, люминальный А подтип. Проведены модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену и лучевая терапия в объеме: суммарная очаговая доза 50 Гр (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 раз в неделю). С целью минимизации рисков развития локальных и отдаленных рецидивов в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями назначена длительная адъювантная гормональная терапия препаратом тамоксифен в стандартном режиме, а именно ежедневно per os по 20 мг [5]. На момент исследования описываемая пациентка принимала тамоксифен 1 год 7 мес, перерывы в терапии данным препаратом отсутствовали. После начала приема препарата изменений в состоянии не чувствовала, не наблюдалось ни одного из возможных побочных эффектов, даже в легкой степени. Семейный онкологический анамнез не отягощен. В возрасте 46 лет проведена операция экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки больших размеров. Из сопутствующих заболеваний имеет артериальную гипертензию 1-й степени, I стадии, риск 2. Антропометрические данные на момент исследования: рост – 158 см, масса тела – 61 кг, индекс массы тела – 24,44 кг/м², что соответствует нормальной массе тела.

С научной целью пациентке А. проведено генетическое исследование для определения полиморфизмов основных

генов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме тамоксифена (см. рис. 1). Результаты генетического анализа представлены в табл. 1.

Клинический случай 2

Пациентке Б. 50 лет 11 мес назад поставлен диагноз: РМЖ (протоковая карцинома), T1N0M0, люминальный А подтип, 2-я степень злокачественности. Проведены радикальная резекция и лучевая терапия в объеме: суммарная очаговая доза 50 Гр (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 раз в неделю). С целью минимизации рисков развития локальных и отдаленных рецидивов в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями назначен препарат тамоксифен в стандартном режиме [5]. В течение месяца после начала приема препарата появились и в последующем нарастали периодические сильно выраженные боли в костях разной локализации (стопы, кисти, руки, ноги), слабость, апатия, головокружения, распирающие головные боли, нарушение сна, умеренные приливы, ночная потливость. Со слов пациентки, из-за выраженных побочных эффектов через 3 нед после начала приема препарата она самостоятельно решила прервать терапию тамоксифеном на 1 нед. К концу 2-х суток после отмены препарата самочувствие значительно улучшилось, побочные эффекты минимизировались, а к 4–5-м суткам ни один из симптомов не выявлялся. Пациентка Б. возобновила прием препарата, и в течение недели вернулись все описанные побочные эффекты. Через 3 мес после начала приема тамоксифена пациентка обратилась к лечащему врачу с просьбой сменить препарат, так как выраженные побочные эффекты значительно снижали качество ее жизни. Тамоксифен был заменен на другой препарат из группы ингибиторов ароматазы – анастрозол.

Онкологический анамнез пациентки Б. не отягощен, но у отца диагностирован рак сигмовидной кишки. Было проведено генетическое исследование на предмет наличия распространенных вариантов наследственного РМЖ: мутаций в генах BRCA-1,2 и CHEK2 не выявлено. На момент постановки диагноза РМЖ в течение 1 года у пациентки Б. отсутствовали менструации, на ультразвуковом исследовании созревающие фолликулы не определялись. Гинекологический анамнез: эрозия шейки матки в 2002 г., множественная миома, которая являлась показанием к операции экстирпации матки с придатками. Операция была проведена через 8 мес после начала адъювантной гормонотерапии. Сопутствующие заболевания: мигрень, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Антропометрические данные: масса тела – 69 кг, рост – 170 см, индекс массы тела – 23,8 кг/м², что соответствует нормальной массе тела.

Пациентке Б. было предложено пройти генетическое исследование с целью определения полиморфизмов основных генов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме тамоксифена (см. рис. 1). Результаты генетического анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты генетического исследования пациентки Б
Table 2. The results from patient B. genetic testing

Ген и его полиморфный маркер	Генетический вариант	Описание	Клинический эффект
CYP2D6*4 G1846A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена (экстенсивный метаболизатор)
CYP3A5*3 A6986G	AG (*1/*3)	Гетерозиготная мутация	Вероятно, не имеет клинической значимости (экстенсивный/промежуточный метаболизатор**)
CYP3A4*17 T15615C	TT (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*2 C430T	CC (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*3 A1075C	AA (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*2 G681A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*3 G636A	GG(*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена

Обсуждение

Результаты генетического анализа продемонстрировали, что аллельные варианты 3 из 5 исследуемых генов, участвующих в метаболизме тамоксифена, различны у пациентки А. и пациентки Б. Опираясь на данные мировой литературы и результаты генетического анализа, мы представляем схематическую модель развития побочных эффектов.

Фермент CYP2D6 метаболизирует 1/4 всех лекарственных препаратов и является основным ферментом, отвечающим за превращение тамоксифена в его наиболее активный метаболит – эндоксифен. Описано более 100 аллелей данного гена, также он часто подвергается делециям, дублированиям, умножениям и может существовать в качестве псевдогена, что усложняет правильное определение генотипа CYP2D6 [10]. CYP2D6*1 является аллелем дикого типа и имеет достаточную ферментативную активность, поэтому носителей данного варианта называют экстенсивными метаболизаторами. Пациентка Б. имеет 2 аллеля дикого типа и относится к данной группе. С точки зрения влияния фер-

мента CYP2D6 содержание активных метаболитов тамоксифена у нее не изменено, а значит, клинический эффект препарата может быть выраженным.

Аллельный вариант CYP2D6*4 rs3892097 G1846A связан с образованием нефункционирующего фермента, поэтому активные метаболиты тамоксифена с ОН-группой синтезируются в недостаточном количестве или совсем отсутствуют, а при наличии 2 описываемых аллелей носитель является медленным метаболизатором. CYP2D6*4 широко распространен среди европеоидной расы: примерно 6–10% населения являются медленными метаболизаторами из-за наличия нефункционирующих *4 и *5 аллелей [8]. Примечательно, что менее 40% населения имеют две копии дикого типа гена CYP2D6 (гомозиготные экстенсивные метаболизаторы) и более 50% относятся к смешанной группе промежуточных метаболизаторов, что означает наличие одного функционального аллеля в сочетании либо с дефицитным, либо с нефункционирующим аллелем [9, 10]. Пациентка А. имеет активный аллель *1 и неактивный ал-

лель *4, поэтому относится к группе промежуточных метаболизаторов.

Не существует единого мнения о степени влияния генотипа CYP2D6 на концентрацию метаболитов тамоксифена и клинический исход заболевания. В исследовании T.Mürdter и соавт. 2011 г., включающем 236 пациенток с РМЖ, методом линейного моделирования было продемонстрировано, что в 38,6% наблюдений изменение концентрации эноксифена в плазме связано с генотипом CYP2D6. Причем у 93% пациентов, имеющих 2 неактивных аллеля, концентрация эноксифена недостаточна для ингибирования 90% ER. В противоположность этому все пациентки с 2 функциональными аллелями CYP2D6 имели концентрацию эноксифена, достаточную для ингибирования 90% ER [7]. Несколько независимых исследований получили аналогичные результаты, но большинство из них не выделяло группу промежуточных метаболизаторов, к которым относится пациентка А. [11, 12]. Другая исследовательская группа под руководством W.Irvin в 2011 г. показала, что изначальная концентрация эноксифена в группе экстенсивных метаболизаторов была на 46% выше, чем в группе промежуточных метаболизаторов ($p=0,004$), и на 88% выше в группе медленных метаболизаторов ($p<0,001$). Затем для групп промежуточных и медленных метаболизаторов стандартная доза тамоксифена была увеличена до 40 мг/сут и спустя 4 мес снова была проанализирована концентрация эноксифена в плазме. Оказалось, что между группами экстенсивных и промежуточных метаболизаторов больше не наблюдалось статистически значимой разницы в концентрациях эноксифена ($p=0,84$), но в группе медленных метаболизаторов все равно отмечалось статистически значимое снижение концентрации активного метаболита [13].

В крупном исследовании ABCSG8, результаты которого были опубликованы в 2013 г., у двух сопоставимых групп пациенток изучалось влияние генотипа CYP2D6 на клинический эффект терапии тамоксифеном [14]. Первая группа включала 166 пациенток с люминальным РМЖ, подвергшихся адъювантной гормонотерапии тамоксифеном в стандартной дозе в течение 5 лет; вторая группа состояла из 153 пациенток с ER-позитивным РМЖ, перешедших через 2 года эндокринной терапии тамоксифеном на препарат другой группы – анастрозол. Все пациентки находились в постменопаузе, группа контроля составила 287 и 273 женщины соответственно. В зависимости от аллельных вариантов женщины были разделены на группы медленных (*3, *4, *6), промежуточных (*10, *41) и экстенсивных метаболизаторов. В результате оказалось, что участницы исследования из 1-й группы с 2 медленными аллелями (отношение шансов – ОШ 2,45, 95% доверительный интервал – ДИ 1,05–5,73; $p=0,04$) и с 1 медленным аллелем (ОШ 1,67, 95% ДИ 0,95–2,93; $p=0,07$) имели более высокую вероятность неблагоприятного исхода в течение 5 лет, чем участницы с 2 нормальными аллелями. Что касается 2-й группы, то такой тенденции обнаружено не было (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,03–2,30).

Другое крупное исследование, проведенное в 2009 г. W.Schroth и соавт., продемонстрировало, что в течение 9 лет наблюдения частота рецидивирования РМЖ составила 14,9% для экстенсивных метаболизаторов, 20,9% – для гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов и 29,0% – для медленных метаболизаторов, а смертность от всех причин составила 16,7, 18,0 и 22,8% соответственно [15]. По сравнению с экстенсивными метаболизаторами также наблюдался значительно повышенный риск рецидивирования у гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов (отношение рисков 1,40, 95% ДИ 1,04–1,90), а также у медленных метаболизаторов (отношение рисков 1,90, 95% ДИ 1,10–3,28).

Выше описано лишь малое число исследований, посвященных влиянию генетического полиморфизма CYP2D6 на терапию тамоксифеном. Конечно, существует другая сторона вопроса и ряд крупных исследований, отрицающих эту связь [16]. На сегодняшний день мировое научное сообщество не готово рекомендовать генетическое исследование полиморфизмов CYP2D6 в качестве решающего инструмента при определении оптимальной стратегии адъювантной эндокринотерапии. Но если заявление Национальной все-

общей онкологической сети 2014 г. отрицает связь между генетическим полиморфизмом CYP2D6 и эффективностью тамоксифена, то уже Американское общество клинической онкологии официально рекомендует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 и тамоксифена из-за нежелательных взаимодействий между лекарственными средствами [8]. Интересно отметить, что в рекомендациях Голландской рабочей группы по фармакогенетике отмечено, что медленным и промежуточным метаболизаторам, выявленным по результатам генетического исследования CYP2D6, необходимо рассмотреть вопрос о замене тамоксифена на препарат из группы ингибиторов ароматазы и/или избегать одновременного использования ингибиторов CYP2D6 из-за повышенного риска развития рецидива РМЖ [17].

Таким образом, пациентки А и Б. имеют разные по клинической значимости аллельные варианты гена CYP2D6. В первом случае наличие как дикого (*1), так и мутантного (*4) аллеля снижает активность фермента, кодируемого этим геном, что ведет к уменьшению концентрации активных метаболитов тамоксифена (промежуточный метаболит), а значит, возможно, и к снижению его эффективности. Кроме того, побочное действие лекарственного препарата – это нежелательные эффекты, которые входят в спектр фармакологической активности препарата при использовании лекарства в терапевтических дозах. Интересно отметить, что у пациентки А, имеющей значимую с точки зрения метаболизма тамоксифена гетерозиготную мутацию, побочные эффекты отсутствуют, а у пациентки Б, являющейся экстенсивным метаболизатором (концентрация активных метаболитов в норме/повышена), они ярко выражены.

Фермент CYP3A5 также участвует в печеночном и внепеченочном метаболизме тамоксифена. Экспрессия CYP3A5 является высокополиморфной и имеет 25 аллельных вариантов (аллели *1–*9), наиболее распространенный из которых – вариант CYP3A5*3 [18]. Изменение нуклеотида А на G в позиции rs776746 создает критический сайт сплайсинга в интроне 3, что приводит к изменению сплайсинга мРНК, поэтому лица с генотипом CYP3A5*3/3 считаются неэкспрессорами CYP3A5. Доказано, что лица с генотипами экспрессии CYP3A5 (CYP3A5*1/*1 и CYP3A5*1/*3) метаболизируют некоторые субстраты (такролимус, мидазолам, саквинавир и др.) CYP3A быстрее, чем неэкспрессоры CYP3A5 (*1/*3) [18].

Вопрос о роли аллеля CYP3A5*3 в развитии лекарственной резистентности к тамоксифену окончательно не решен. По некоторым данным, при наличии данного аллеля активность ферментов снижена [19], что позволяет сделать предположение о возможном снижении концентрации активных метаболитов тамоксифена, а значит, и о недостаточной эффективности терапии [20]. С другой стороны, в исследовании A.Tucker и соавт. обнаружено, что при наличии CYP3A5*3 не наблюдается снижения концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа CYP3A5, а также не отмечается увеличения частоты побочных эффектов, таких как тошнота, приливы, депрессия, нарушения сна и т.д. [21]. В исследовании Y.Jin и соавт. наблюдается некоторое снижение концентрации эноксифена в плазме у гомозигот по CYP3A5*3 относительно пациенток, имеющих хотя бы один активный аллель CYP3A5*1, однако данные различия статистически недостоверны [22]. По данным V.Khan и соавт. 2018 г., аллельный вариант CYP3A5*3/3 статистически значимо связан с метаболическими соотношениями 4-ОН-тамоксифен/тамоксифен ($p=0,0216$) и эноксифен/тамоксифен ($p=0,002$) [30]. В большинстве исследований связь между носительством аллеля CYP3A5*3 и изменениями безрецидивной, свободной от заболевания, бессобытийной и/или общей выживаемости не была обнаружена [23, 24].

У пациентки Б. выявлена гетерозиготная мутация CYP3A5*3, которая, скорее всего, не влияет на метаболизм тамоксифена, а значит, CYP3A5*1/*3-опосредованного снижения концентрации активных метаболитов не происходит. У пациентки А. идентифицирована гомозиготная мутация CYP3A5*3, роль которой в развитии резистентности к терапии тамоксифеном окончательно не определена. По

некоторым данным, наличие гомозиготной мутации CYP3A5*3/*3 влияет на концентрацию активных метаболитов тамоксифена и их соотношение, что может привести к недостаточному терапевтическому эффекту. На наш взгляд, закрывать вопрос о роли гетерозиготной и гомозиготной мутации CYP3A5*3 неоправданно: необходимы исследования их ассоциаций с другими, менее значимыми мутациями (в сравнении с CYP2D6) системы цитохрома P450 и их комплексная оценка.

Фермент CYP2C9 способствует образованию первичных метаболитов тамоксифена – N-диметилтамоксифена и 4-гидрокситамоксифена, хотя и в меньшей степени, чем изоформы CYP2D6 и CYP3A5 [25]. Метаболическая активность CYP2C9 может быть нормальной (*1) или уменьшенной (*2, *3) [26]. Что касается фармакокинетики, то в исследованиях W. Teft и соавт. (не сообщалось о значениях *p*) и Y. Jin и соавт. (*p*>0,05) не было обнаружено существенной разницы в средних концентрациях тамоксифена в плазме или его метаболитах между пациентками, имеющих два аллеля дикого типа, или носителями гетерозиготных, и/или гомозиготных вариантов аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [22, 27]. Напротив, в некоторых исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов тамоксифена – 4-ОН-тамоксифена (*p*=0,0006) и эндоксифена (*p*=0,0024) – у носителей аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена [7, 28]. Но независимо от разницы в концентрациях 4-ОН-тамоксифена и эндоксифена между различными полиморфными вариантами о связи между генотипами и выживаемостью не сообщалась [29, 30].

Пациентка А. является носителем дикого типа гена, а пациентка Б. имеет гетерозиготную мутацию CYP2C9*2/*3, что, по данным мировой литературы, может приводить к снижению концентрации активных метаболитов тамоксифена. Однако определение клинической роли данной мутации затруднено в связи с недостаточной доказательной базой, но, скорее всего, изолированное подтверждение клинической значимости мутации CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 маловероятно и необходимо изучение ее ассоциации с другими мутациями системы цитохрома P450.

Заключение

Определение генетического профиля системы цитохромов P450 пациентки А. и пациентки Б. позволило частично

объяснить различную переносимость тамоксифена при сходных клинических характеристиках и прогностических факторах. Конечно, для более полного представления необходимы определение концентрации активных метаболитов, более длительный период наблюдения, проведение крупного спланированного исследования. После детального анализа можно выдвинуть гипотезу, что побочные эффекты, возможно, также связаны с генетическим полиморфизмом системы цитохромов P450. Возможные пути решения данной проблемы представлены на рис. 2. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов, в том числе и тамоксифена, а при оценке противопоказаний речь будет идти не только о наличии/отсутствии клинических предикторов, но и об оценке фармакогенетического профиля пациентки.

Выводы

1. При изучении метаболизма тамоксифена необходимо не только оценивать его превращение в эндоксифен при участии CYP2D6, но и анализировать активность других ферментов CYP, таких как CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5.
2. Индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на его переносимость у пациенток с аналогичными клиническими характеристиками и прогностическими факторами.
3. Генетический полиморфизм CYP2D6*4 – единственный полиморфизм, значимость которого определена в клинических рекомендациях некоторых организаций. Вероятно, изолированное определение клинической роли полиморфизмов других ферментов CYP450 не оправдано и необходима их комплексная оценка.
4. Изучение частоты возникновения побочных эффектов в зависимости от генетического полиморфизма ферментов системы цитохрома P450 представляет научный интерес, так как косвенно может свидетельствовать о степени фармакологической активности препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44 (1): 30–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.002
2. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3784–96. DOI: 10.1200/JCO.2009.263756
3. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20 (8): 1319–29. DOI: 10.1093/annonc/mdp322
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9793): 771–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
5. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2014. [Общественный союз общественныкх объединений "Assotsiatsiia onkologov Rossiï. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu raka molochnoi zhelezy. M., 2014 (in Russian)]
6. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27 (1): 9–54.
7. Mürdter TE, Schrotth W, Bacchus-Gerybadze L et al; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 (5): 708–17. DOI: 10.1038/clpt.2011.27
8. Dean L. Tamoxifen therapy and CYP2D6 genotype. *SourceMedical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–2014 Oct 7.*
9. Schrotth W, Hamann U, Fasching PA et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (17): 4468–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0478
10. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116 (3): 496–526. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
11. De Duenas ME, Aranda OE, Lopez-Barajas BI et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast* 2014; 23 (4): 400–6. DOI: 10.1016/j.breast.2014.02.008
12. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol* 2008; 19 (1): 56–61. doi: 10.1093/annonc/mdm434

13. Irvin WJ Jr, Walko CM, Weck KE et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (24): 3232–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427
14. Goetz M, Suman VJ, Hoskin TL et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (2): 500–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153
15. Schrotth W, Goetz MP, Hamann U et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302 (13): 1429–36. DOI: 10.1001/jama.2009.1420
16. Савельева МИ, Панченко Ю.С., Урванцева ИА. и др. Перспективы фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном. *World J Personalized Med* 2017; 1 (1): 27–35. DOI: 10.14341/WJPM9274 [Savel'eva MI, Panchenko Yu.S., Urvantseva IA. et al. Perspektivy farmakogeneticheskogo podkhoda k personalizirovannoi terapii tamoksifenom. *World J Personalized Med* 2017; 1 (1): 27–35. DOI: 10.14341/WJPM9274 (in Russian).]
17. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clinical Pharmacol Ther* 2011; 89 (5): 662–73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
18. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (7): 55–8. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351d47f
19. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
20. De Vries Schultink AH, Zuwart W, Linn SC et al. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54 (8): 797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3
21. Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM et al. Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett* 2005; 217 (1): 61–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.08.027
22. Jin Y, Desta Z, Stearns V et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (1): 30–9. DOI: 10.1093/jnci/dji005
23. Kban BA, Robinson R, Fobner AE et al. Cytochrome P450 Genetic Variation Associated with Tamoxifen Biotransformation in American Indian and Alaska Native People. *Clin Transl Sci* 2018; 11 (3): 312–21. DOI: 10.1111/cts.12542
24. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flash. *J Clin Oncol* 2005; 23 (36): 9312–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266
25. Schrotth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33): 5187–93. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705
26. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
27. Teft WA, Gong JY, Dingle B et al. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 95–105. DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4
28. Saladores P, Mürdter T, Eccles D et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2014; 1: 84–94.
29. Mvinyi J, Vokinger K, Jetter A et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1181–8. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5
30. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523

Информация об авторах / Information about the authors

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: marinasavel'yeva@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Дудина Ирина Александровна – студентка 6-го курса фака «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: miss.rowe@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Захаренкова Юлия Сергеевна – студентка 6-го курса фака «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: juli_panch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6680-9847>

Игнатов Анна Константиновна – студентка 6-го курса фака «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ign_a95@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2968-4499>

Рыжикова Кристина Анатольевна – науч. сотр. отд. молекулярной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kriistinkaa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3505-8520

Созаева Жаннет Алимовна – лаборант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: D624254@gmail.com

Перфильева Оксана Михайловна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части Клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Marina I. Savel'yeva – MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: marinasavel'yeva@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Irina A. Dudina – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: miss.rowe@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Juliya S. Zaharenkova – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: juli_panch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6680-9847>

Anna K. Ignatova – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: ign_a95@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2968-4499>

Kristina A. Ryzhikova – researcher of the Department of Molecular Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kriistinkaa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3505-8520

Zhannet A. Sozaeva – laboratory assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903

Dmitriy A. Kudlay – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No.71, Institute of Immunology of FMBA of Russia. E-mail: D624254@gmail.com

Oksana M. Perfil'eva – Cand. Sci. (Med.), Deputy of Chief Medical Officer for the Medical Unit of the Clinic of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Irina V. Poddubnaya – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Обзор

Потенциал использования онколитических вирусов при раке молочной железы: исторические аспекты и будущие перспективы (обзор литературы)

Д.А.Морозов^{1,2}, И.В.Колядина^{✉1,2}, И.В.Поддубная^{1,2}, П.М.Чумаков³, Г.В.Ильинская³, В.Ю.Бохян², М.И.Сопова⁴

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

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

³ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта» РАН. 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Вирусный онколизис, подход к терапии онкологических заболеваний, возникший в XX в. и основанный на естественной способности вирусов убивать (лизировать) клетки, в которых он размножается, свое развитие получил в последние годы благодаря выявлению вирусов или их инженерных вариантов с избирательной опухолевой репликацией. За последние десятилетия описан ряд специфических взаимодействий онколитических вирусов – ОВ (как РНК-, так и ДНК-содержащих) с клетками злокачественных опухолей, выявлены отдельные вирусы-кандидаты и лизируемые ими типы опухолей. Терапевтическая эффективность ОВ достигается за счет комбинации селективного уничтожения опухолевых клеток посредством прямого цитотоксического эффекта и активации противоопухолевого иммунитета; кроме того, ОВ могут влиять на алтернативные сигнальные пути с последующей блокадой апоптоза опухолевой клетки, что дает вирусу больше времени для завершения своего жизненного цикла. Ряд ОВ показали многообещающую терапевтическую эффективность в доклинических исследованиях при раке молочной железы; так, вирус простого герпеса обладает высокой селективностью к репликации в опухолевых клетках, что способствует гибели и образованию инфильтрации CD8+ и CD4+ Т-клеток вокруг опухолевых островков. Обнаружена способность реовирусов усиливать экспрессию в клетках белка PD-L1, а вирус кори, вооруженный геном проапоптоза BNiP3, более активен в клеточных линиях тройного негативного рака молочной железы. Улучшенные вирусы с точки зрения эффективности и селективности воздействия на опухоль, а также оптимизированные комбинации с другими «стандартными» видами системной терапии представляются весьма перспективными, особенно у больных с развившейся лекарственной резистентностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность к лекарственной терапии, онколитические вирусы, механизмы онколизиса ДНК- и РНК-содержащих вирусов, тройной негативный рак.

Для цитирования: Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Потенциал использования онколитических вирусов при раке молочной железы: исторические аспекты и будущие перспективы (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190299

Review

The potential use of oncolytic viruses in breast cancer: historical aspects and future prospects (literature review)

Dmitriy A. Morozov^{1,2}, Irina V. Kolyadina^{✉1,2}, Irina V. Poddubnaya^{1,2}, Petr M. Chumakov³, Galina V. Ilinskaya³, Vagan Yu. Bokhian², Margarita I. Sopova⁴

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

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

³V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences. 32, Vavilova st., Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8, bld. 2, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Viral oncolysis, an approach to cancer therapy that emerged in the XX century and based on the natural ability of viruses to kill (lyse) cells in which it multiplies, has been developed in recent years by identifying viruses or their engineering variants with selective tumor

replication. Over the past decades, a number of specific interactions of oncolytic viruses (both RNA and IDNA-containing) with malignant tumor cells have been described, individual candidate viruses and the types of tumors that they lase have been detected. The therapeutic efficacy of oncolytic viruses is achieved through a combination of selective destruction of tumor cells through a direct cytotoxic effect and activation of antitumor immunity; In addition, oncolytic viruses can affect aberrant signaling pathways followed by blockade of tumor cell apoptosis, which gives the virus more time to complete its life cycle. A number of oncolytic viruses have shown promising therapeutic efficacy in preclinical studies in breast cancer; thus, the herpes simplex virus has a high selectivity for replication in tumor cells, which contributes to the death and the formation of infiltration of CD8+ and CD4+ T cells around tumor islands. The ability of reoviruses to enhance the expression of PD-L1 protein in cells was found, and the measles virus armed with the BNiP3 proapoptosis gene is more active in the cell lines of triple negative breast cancer. Improved viruses, from the point of view of the effectiveness and selectivity of effects on the tumor, as well as optimized combinations with other "standard" types of systemic therapy, are very promising, especially in patients with developed drug resistance.

Key words: breast cancer, resistance to systemic therapy therapy, oncolytic viruses, oncolysis mechanisms of DNA and RNA viruses, triple negative cancer.

For citation: Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. et al. The potential use of oncolytic viruses in breast cancer: historical aspects and future prospects (literature review). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190299

Вирусный онколизис – это относительно новый подход к терапии онкологических заболеваний, основанный на естественной способности вирусов убивать (лизировать) клетки, в которых он размножается [1]. Предположения об использовании вирусов для лечения злокачественных новообразований возникли в начале XX в., а в 1960-х годах впервые была показана возможность такой терапии для рака шейки матки при помощи аденовирусов [1]. На протяжении всего XX в. сообщалось о тематических исследованиях и небольших испытаниях разных вирусов в терапии рака. Эти исследования, проведенные с небольшим числом пациентов, использовали дикий тип вирусов и их грубую подготовку, и лишь в 1990-х годах началась работа по созданию генномодифицированных вирусов для усиления их онколитического потенциала [2]. Исследования онколитических вирусов (ОВ) в России были начаты профессором М.К.Ворошиловой в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН в 1960–1970-х годах, и тогда же началось первое применение непатогенных штаммов энтеровирусов в онкотерапии [3].

В 1991 г. R.Martuza и соавт. показали возможность онколитической терапии глиобластомы модифицированным вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV1) [4]. Это исследование повлекло за собой активное развитие данного направления; была проведена работа по выявлению вирусов или их инженерных вариантов с избирательной опухолевой репликацией. В 2015 г. *Talimogene laherparepvec* стал первым ОВ, получившим одобрение FDA (англ. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в США. За последние 20 лет количество работ по изучению онколитической виротерапии выросло экспоненциально, так же, как и продвижение молекулярной биологии, вирусологии, иммунологии и, в частности, генной инженерии [5]. За последние десятилетия описан ряд схем специфических взаимодействий ОВ (как РНК-, так и ДНК-содержащих) с клетками злокачественных опухолей, выявлены отдельные вирусы-кандидаты и лизируемые ими типы опухолей [1].

Механизмы противоопухолевой активности ОВ

Механизмы противоопухолевой активности ОВ до конца не изучены. Большинство ОВ непосредственно убивают опухолевые клетки хозяина. На противоопухолевую активность влияют эффективность распознавания вирусами рецепторов клеток, собственно репликации вируса и элементы противовирусного ответа клетки-хозяина. Онколитический потенциал вирусов также зависит не только от типа вируса и дозы, но и от естественного и индуцированного вирусного тропизма и восприимчивости опухолевой клетки к разным формам гибели клеток (апоптоз, некроз, пироптоз и аутофагия) [5].

В нормальных клетках разные сигнальные пути действуют для обнаружения и очистки патогенных вирусных частиц. Эти пути могут стимулироваться локальным высвобождением интерферона (ИФН) или через внутриклеточные Toll-подобные рецепторы (TLR), которые активируются вирусными элементами. TLR представляют собой рецепто-

ры распознавания клеточной поверхности и внутриклеточного паттерна, которые активируются в ответ на повторяющиеся последовательности, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР), которые являются общими для патогенных бактерий и вирусов. РАМР могут включать элементы вирусных капсидов, ДНК, РНК и продукты вирусного белка. Передача сигналов TLR активирует противовирусные ответы клетки-хозяина и системный врожденный иммунитет [6]. Было идентифицировано несколько нижестоящих факторов клетки-хозяина, вовлеченных в клиренс ОВ, включая ФНО-ассоциированный фактор-3 (TRAF3), ИФН-связанный фактор-3 (IRF3), IRF7 и ген 1, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIG-I). Эти факторы активируют путь JAK-STAT (Janus-киназа-сигнальный преобразователь и активатор транскрипции), который координирует антивирусный механизм в инфицированных клетках. Противовирусный механизм усиливает локальное высвобождение ИФН, которое активирует активность PKR. PKR представляет собой внутриклеточную протеинкиназу, которая распознает двухцепочечную РНК и другие вирусные элементы [6, 7]. При активации вирусными элементами PKR прекращает синтез клеточного белка и способствует быстрой гибели клеток и вирусному клиренсу. Потеря передачи сигналов ИФН способствует росту опухоли и уклонению от иммунитета. В дополнение к своим мощным противовирусным свойствам ИФН также являются эффективными супрессорами роста и трансформации. В нормальных клетках дисфункциональная передача сигналов ИФН увеличивает вероятность образования спонтанных и химически индуцированных опухолей. При этом потеря передачи сигналов ИФН в опухолевых клетках позволяет им приобретать пролиферативные возможности и увеличивать свои способности к выживанию, однако теряя способность синтезировать ИФН, реагировать на его антипролиферативное и антиангиогенное действие, подвергаться апоптозу, одновременно способствуя уклонению от врожденных иммунных реакций. Неудивительно, что компоненты сигнального пути ИФН, такие как ИФН- α , ИФН-рецептор α_1 (INFRA1), IRF1, IRF7, RIG-I, STAT1 и JAK2, часто изменены посредством генетического механизма во время онкогенеза [7].

Различные вирусы могут также манипулировать разными aberrantными сигнальными факторами в опухолевых клетках, чтобы блокировать апоптоз, что дает вирусу больше времени для завершения своего жизненного цикла. После репликации большинство ОВ вызывают гибель клеток, что может напрямую уничтожать жизнеспособные опухолевые клетки, но также создает основу для инициирования системных иммунных реакций. Индукции иммунных реакций хозяина могут в значительной степени способствовать как гибели клеток, так и высвобождению «сигналов опасности» из инфицированных вирусом клеток. Например, некроз или пироптоз являются более иммуногенными формами гибели клеток, чем апоптоз [8].

Терапевтическая эффективность ОВ достигается за счет комбинации селективного уничтожения опухолевых клеток посредством прямого цитотоксического эффекта и активации противоопухолевого иммунитета. Иммунная стимуля-

ция вызвана выделением клеточного детрита и вирусных антигенов в микроокружении опухоли. Тропность ОВ к определенным опухолям обусловлена несколькими факторами. Первым из них является проникновение в клетки через специфические для вируса рецептор-опосредованные механизмы. Специфический рецептор для проникновения вируса часто имеет высокую степень экспрессии на опухолевых клетках. Во-вторых, быстрое деление клеток в опухоли с высокой метаболической и репликативной активностью может способствовать усилению репликации вируса. В-третьих, многие опухолевые клетки имеют недостатки в противовирусной передаче сигналов ИФН 1-го типа, следовательно, поддерживают селективную репликацию вируса, в отличие от нормальных клеток. Репликация вируса в микроокружении опухоли приводит к активации врожденного и приобретенного иммунитета [2].

Вирусы содержат минимум генетической информации, и в значительной степени их геном кодирует белки, необходимые для их собственной репликации, упаковки и распространения. Большинство вирусов так же кодируют вирусные белки, которые функционируют для блокирования клеточных антивирусных программ, способствуя тем самым репликации вируса в нормальных клетках. Например, вирусы коровьей оспы и герпеса кодируют белки, которые могут противодействовать активности PKR, обеспечивая надежную трансляцию вирусной матричной РНК (мРНК) и уменьшая трансляцию мРНК ИФН. В клетках, инфицированных вирусом, индуцируется протеинкиназа (PKR). дцРНК-зависимая протеинкиназа (PKR) выполняет такие функции в системе ИФН, как обеспечение противовирусного действия ИФН, а также является одним из факторов ИФН-зависимого ингибирования клеточной пролиферации. Активированная протеинкиназа катализирует фосфорилирование связанного с рибосомой белка Р1 и фактора инициации белкового синтеза EIF-2, что приводит к ингибированию процесса инициации трансляции в клетке, блокируя тем самым репликацию вируса [9].

Рабдовирусы, такие как VSV (вирус везикулярного стоматита) или Maraba, экспрессируют М, или матричный белок, который играет структурную роль в сборке вируса и, кроме того, связывается с белками ядерных пор, предотвращая экспорт индуцированных клеточных мРНК, кодирующих антивирусные белки. Удаление или мутация вирусных генов, которые противодействуют клеточным антивирусным путям, приводит к созданию высоко ослабленных вирусов, которые не могут эффективно реплицироваться в нормальных клетках. В раковых клетках те же самые аттенуированные или «онколитические» вирусы могут эффективно размножаться и распространяться, потому что клеточный хозяин не имеет необходимых программ для блокирования роста вируса [10].

Особенности онколитической активности ДНК- и РНК-содержащих вирусов

Перспективность использования в онкотерапии более сложно организованных ДНК-вирусов, таких как адено-, герпес- и поксвирусы, связана, как это ни парадоксально, с их прямым цитотоксическим действием на клетки, причем с большей предпочтительностью лизируются быстро делящиеся клетки [1]. Большим преимуществом ДНК-вирусов является удобство в проведении их генно-инженерной модификации для: облегчения доставки; обхода механизмов резистентности опухоли; уменьшения токсичности и большей безопасности; пролонгирования длительности прямого цитотоксического действия ОВ на опухоль за счет ухода от врожденного и адаптивного иммунитета «хозяина» и др.

Анализируемый аденовирус E1A/E1B (ONYX015) широко протестирован и одобрен для лечения рака головы и шеи в Китае под названием H101 [11]. Также проводились испытания аденовирусов, построенных на основе серотипа Ad11, менее подверженного быстрой нейтрализации в кровотоке [12]. Было продемонстрировано, что E1A-мутированный аденовирус Ad5/3-Δ24, который проникает через Ad-рецептор серотипа 3, и Ad5.pk7-Δ24, в котором используют

ся гепарин-сульфатные протеоглики, смогли уничтожить CD44+/CD24- стволовые клетки (CSC) рака молочной железы (РМЖ) [13]. Также сообщалось, что RGD-волокну, модифицированное Δ24 оAd, способно убивать стволовые клетки опухоли головного мозга посредством аутофагии. Спроектирован теломеразный специфический оAd, экспрессирующий связанный с фактором некроза опухолей (ФНО) лиганд, индуцирующий апоптоз [14]. В дальнейшем были опубликованы данные о том, что этот оAd преимущественно нацелен на радиорезистентные клетки пищевода, подобные стволовым.

Реовирусы – двухцепочечные, безоболочечные РНК-вирусы с икосаэдрическим капсидом на внешней поверхности и внутренним ядром. Вирусная пролиферация происходит в цитоплазме инфицированной клетки. В здоровых клетках реовирус начинает транскрипцию путем производства вирусных РНК, которые нужны для репликации, при этом активируя путь PKR. Однако в раковых клетках путь PKR заблокирован. Таким образом, реовирус преимущественно направлен на RAS-мутантный рак. Этот естественный тропизм является основой для клинических исследований против множества типов рака, в том числе глиомы, меланомы, рака яичников, рака легких и колоректального рака [1]. В клеточных линиях рака яичников и легких инфицирование реовирусами приводит к сенсбилизации этих клеток к ФНО-связанному апоптоз-индуцирующему лиганду (TRAIL) и усиливает апоптоз. Напротив, в клеточных линиях рака толстой кишки (C26 и HCT116) связи с TRAIL не наблюдается, а реовирус-опосредованный апоптоз зависит от статуса *ras*-мутаций клеток [1]. При обработке клеток РМЖ реовирусами происходило увеличение транскрипции некоторых рецептор-ассоциированных генов, вероятно, играющих роль в вирусном онколизе (ФНО-α-индуцированный белок – TNFαI-P; TRAIL-рецептор 2; ФНО-рецептор 6), а также увеличение до 27 раз транскрипции генов, кодирующих NF-κB, STAT5 и PUMA [15].

Основным клеточным рецептором для полиовирусов является гликопротеин CD155, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов. Он активно экспрессируется такими опухолевыми клеточными линиями, как нейробластома, глиобластома, РМЖ, эпидермальная карцинома, рак прямой кишки и остеосаркома. При этом ранее было установлено, что экспрессия CD155 почти не детектируется в нормальных, нетрансформированных клетках. Следовательно, опухоли, экспрессирующие CD155, являются потенциальными мишенями онколитической виротерапии с использованием полиовирусов [1].

Вирус полиомиелита продемонстрировал онколитический потенциал в доклинических исследованиях на опухолях головного мозга [16]. Эти исследования были выполнены с использованием PVS-RIPO, который был разработан для устранения нейровирулентности нативного вируса. PVS-RIPO состоит из генетически модифицированной непатогенной версии орального полиовируса Сабина 1-го типа. Внутренний сайт входа рибосомы (IRES) на полиовирусе был заменен IRES из человеческого риновируса 2-го типа (HRV2), чтобы избежать нейровирулентности. После введения вирус проникает и начинает размножаться в клетках, экспрессирующих CD155, который является молекулой адгезии онкопепетальных клеток, распространенных в солидных опухолях [17].

Потенциал использования ОВ при РМЖ

РМЖ – лидирующая онкопатология в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в мире [18]. Несмотря на успехи современного лечения, у 30–40% пациентов возникает рецидив заболевания, более того, около 8% больных имеют первично-диссеминированный опухолевый процесс, что делает актуальным поиск эффективных режимов для терапии резистентных форм РМЖ [19, 20]. Особой проблемой является лечение распространенного тройного негативного рака ввиду отсутствия потенциальных таргетных мишеней; именно для данного подтипа перспектива противоопухолевой терапии с использованием ОВ представляется наиболее оправданной [19, 20].

ОВ показали многообещающую терапевтическую эффективность в доклинических исследованиях при РМЖ [21].

Исследование I фазы вируса простого герпеса HF10 включило 6 пациентов с кожными метастазами РМЖ. HF10 внутривенно вводился в течение 3 дней подряд. Все пациенты хорошо переносили лечение, и не было замечено существенных нежелательных реакций. HF10 продемонстрировал высокую селективность репликации в опухолевых клетках. Гистологическое исследование выявило фиброз и гибель опухолевых клеток с инфильтрацией CD8+ и CD4+ Т-клеток вокруг опухолевых островков [22].

Доклинические испытания реовирусов показали способность заражать и индуцировать онколизис на панели человеческих и мышиных линий клеток РМЖ. Также была обнаружена способность реовирусов усиливать экспрессию в клетках белка PD-L1. Предполагается, что эта экспрессия не является результатом прямого воздействия реовируса на опухолевые клетки, а скорее опосредована через систему интерлейкинов [23, 24].

Одноцентровое исследование препарата relareogep (реолизин), представляющего собой дикий тип реовируса, с повышением дозы включало 2 больных РМЖ, получавших внутривенные увеличивающиеся дозы препарата каждые 4 нед. В одном случае был показан выраженный частичный ответ с уменьшением размера опухоли на 34% по критериям RECIST после 5 циклов лечения [25]. Вторая фаза клинических испытаний реолизина в комбинации с паклитакселом была завершена у пациентов с метастатическим РМЖ; в исследование включены 74 женщины, рандомизированные в 2 группы. Пациентки обеих групп получали паклитаксел в дозе 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждые 28 дней, в то время как в группе А пациентки получали еще и реолизин внутривенно в течение 1 ч в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни. При анализе результатов общей выживаемости было показано преимущество комбинации с реолизинном по сравнению с монотерапией паклитакселом: 17,4 vs 10,4 мес [26]. Представляет интерес доклиническое исследование ОВ кори, вооруженного геном проапоптоза BNiP3 (гМV-BNiP3) на некоторых клеточных линиях. Культуры, обработанные вооруженными

вирусами, гМV-BNiP3, показали больший процент гибели по сравнению с клетками, зараженными вирусом невооруженной кори и неинфицированными клетками. Важно, что более высокая активность вируса отмечена в клетках MDA-MB-231 (тройной негативный подтип) по сравнению с ER+ клетками MCF-7 [27].

Еще одно исследование показало эффективность некоторых вирусов (вирус везикулярного стоматита – VSV, аденовирус – Ad, реовирус – Reo и вирус простого герпеса – HSV) при неoadъювантном лечении мышиных моделей РМЖ. Опухолевые клетки 4T1-105 вводили в левый фланк 6–8-недельных мышей, через 7 дней после посева лечили пальпируемые опухоли ежедневными внутриопухолевыми инъекциями вышеуказанных вирусов (все в дозах 108). Далее опухоли удаляли на 14-е сутки и животных повторно заражали инъекцией более высокой дозы клеток. Состояние животных оценивали ежедневно, а рост опухоли контролировали с помощью цифрового штангенциркуля. Мыши, которые были живы через 100 дней после повторного заражения, исследованы на наличие опухолей в местах инъекции и в легких. При анализе результатов виротерапии ни у одного из лабораторных животных не было зафиксировано наличия видимой опухолевой ткани [28].

Заключение

ОВ в настоящее время не могут рассматриваться как самостоятельный вид лечения злокачественных новообразований; их безопасность для человека не доказана до конца. Улучшенные вирусы с точки зрения эффективности и селективности воздействия на опухоль, а также оптимизированные комбинации с другими «стандартными» видами системной терапии представляются весьма перспективными, особенно у больных с развившейся лекарственной резистентностью. В последнее десятилетие появились десятки разработанных вирусов, впечатляющие своей опухолевой специфичностью. Дальнейшие исследования позволяют наметить потенциальные терапевтические возможности и оценить безопасность этого нового и поистине интригующего метода лечения злокачественных новообразований.

Литература/References

1. Нетесов С.В., Кочнева Г.В., Локтев В.В. и др. Онколитические вирусы: достижения и проблемы. Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. 2011; 3: 26–33. [Netesov S.V., Kochneva G.V., Loktev V.B. et al. Onkoliticheskie virusy: dostizheniia i problemy. Meditsinskii alfavit. Epidemiologiia i sanitariia. 2011; 3: 26–33 (in Russian)]
2. Lawler S, Speranza M, Cho Ch et al. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment A Review. JAMA Oncol 2017; 3 (6): 841–9.
3. Ворошилова М.К. Полезные для организма непатогенные штаммы энтеровирусов: профилактическое и лечебное их применение. М., 1988; с. 24–9. [Voroshilova M.K. Poleznye dlia organizma nepatogennye sbtammy enterovirusov: profilakticheskoe i lechebnoe ikh primeneniie. Moscow, 1988; s. 24–9 (in Russian)]
4. Martuza RL et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. Science 1991; 252: 854–6.
5. Advances in the mechanisms of action of cancer targeting oncolytic viruses. Oncology Letters 2018; 15: 4053–60.
6. Takeda K, Akira S. Toll Like Receptors. Curr Protoc Immunol 2015; 109: 14.12.1–14.12.10.
7. Moanaro Biswas, Sandeep R.P. Kumar, Adria Allen et al. Cell-Type-Specific Innate Immune Responseto Oncolytic Newcastle Disease Virus. Viral Immunology 2012; 25 (4): 268–76.
8. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. Cell death and differentiation 2013; 21 (1): 39–49.
9. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. Ann Rev Biochem 1987; 56: 727.
10. Pikor LA, Bell JC, Diallo J-S. Oncolytic Viruses: Exploiting Cancer's Deal with the Devil. Trends in Cancer 2015; 1 (4).
11. Yu W, Fang H. Clinical trials with oncolytic adenovirus in China. Curr Cancer Drug Targets 2007; 7 (2): 141–8.
12. Kubn I, Harden P, Bauzon M et al. Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer. PLoS One 2008.
13. Ranki T, Kanerva, A, Ristimäki A et al. A heparan sulfate-targeted conditionally replicative adenovirus, Ad5.pk7-Delta24, for the treatment of advanced breast cancer. Gene Ther 2006; 14 (1): 58–67.
14. Murphy AM, Rabkin SD. Current status of gene therapy for brain tumors. Translational research. J Lab Clin Med 2012; 161 (4): 339–54.
15. Smakman N et al. KRAS (D13) Promotes apoptosis of human colorectal tumor cells by ReovirusT3D and oxaliplatin but not by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Cancer Res 2006; 66 (10): 5403–8.
16. Brown MC, Dobrikova EY, Dobrikov MI et al. Oncolytic polio virotherapy of cancer. Cancer 2014; 120 (21): 3277–86.
17. Brown MC, Gromeier M. Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus. Curr Opin Virol 2015; 13: 81–5.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66: 7–30.
19. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7. [Kolyadina IV, Andreeva Iulu, Frank GA, Poddubnaia IV. Rol' biologicheskoi geterogenosti pri retsidiviruiushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian)]
20. Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространённого рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29 (in Russian)]

21. Eissa I, Bustos-Villalobos I, Icbinose T et al. *The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers. Cancers* 2018; 10: 356. DOI: 10.3390/cancers10100356
22. Nakao A, Kimata H, Imai T et al. *Intratumoral Injection of Herpes Simplex Virus HF10 in Recurrent Breast Cancer. Ann Oncol* 2004; 15: 988–9.
23. Ahmed A, Mostafa, Meyers DE et al. *Oncolytic Reovirus and Immune Checkpoint Inhibition as a Novel Immunotherapeutic Strategy for Breast Cancer. Cancers* 2018; 10: 205.
24. Sbasbi Gujara, Jonathan G. Pol, Guido Kroemer. *Heating it up: Oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies. Oncoimmunology* 2018; 7 (8).
25. Gollamudi R, Ghalib MH, Desai KK et al. *Intravenous Administration of Reolysin®, a Live Replication Competent RNA Virus is Safe in Patients with Advanced Solid Tumors. Invest New Drugs* 2010; 28: 641–9.
26. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF et al. *A Randomized Phase II Study of Weekly Paclitaxel with or without Pelareorep in Patients with Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Canadian Cancer Trials Group IND. 213. Breast Cancer Res Treat* 2018; 167: 485–93.
27. Lal G, Rajala MS. *Combination of Oncolytic Measles Virus Armed With BNP3, a Pro-apoptotic Gene and Paclitaxel Induces Breast Cancer Cell Death. Front Oncol* 2019; 8: 676.
28. Martin NT, Roy DG, Workenbe ST et al. *Pre-surgical neoadjuvant oncolytic virotherapy confers protection against rechallenge in a murine model of breast cancer. Scientific Reports* 2019; 9: 1865.

Информация об авторах / Information about the authors

Морозов Дмитрий Александрович – клинический ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Чумаков Петр Михайлович – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. пролиферации клеток ФГБУ ИМБ

Ильинская Галина Владимировна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. пролиферации клеток ФГБУ ИМБ

Бохян Ваган Юрикович – д-р мед. наук, рук. хирургического отд-ния диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Сопова Маргарита Игоревна – студент международной школы «Медицина будущего». ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Dmitry A. Morozov – Resident Doctor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Irina V. Kolyadina – MD, Ph.D, Leading Researcher, Professor in the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Poddubnaya I. Vladimirovna – MD, Ph.D, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Petr M. Chumakov – Ph.D, Biology, Professor, Head of the Laboratory of Cell Proliferation, V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology

Galina V. Ilinskaya – Cand. Sci. (Biol.), Researcher in the Laboratory of Cell Proliferation, V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology

Vagan Yu. Bokhyan – MD, Ph.D, Head of the Department of Surgery for Diagnosis of Tumors, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Margarita I. Sopova – Student of the International School of "Medicine of the Future", I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска у детей, больных герминогенными опухолями яичников

И.В.Нечушкина^{✉1,2}, В.М.Нечушкина^{1,3}, Е.И.Бойченко^{1,2}, Н.А.Сусулева^{1,2}, А.П.Казанцев¹, П.А.Керимов¹, М.И.Нечушкин¹, М.А.Рубанский¹

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;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ivnechushkina@mail.ru

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные о стадировании герминогенных опухолей яичников у детей, а также формировании групп риска. Определение стадии процесса и формирование групп риска значительно отличаются от принятых во взрослой онкологии.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, опухоли яичников, детская онкология.

Для цитирования: Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И. и др. Стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска у детей, больных герминогенными опухолями яичников. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 36–39.

DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190251

Review

Staging and identification of risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors

Innesa V. Nechushkina^{✉1,2}, Valentina M. Nechushkina^{1,3}, Elena I. Boychenko^{1,2}, Natal'ia A. Susuleva^{1,2}, Anatolii P. Kazantsev¹, Polad A. Kerimov¹, Mikhail I. Nechushkin¹, Mikhail A. Rubansky¹

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

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

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Ostrovitianova st., Moscow, 117997, Russian Federation

✉ivnechushkina@mail.ru

Abstract

Data on the staging and identification of the risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors are presented in the review of the literature. Both staging and risk group identification are significantly different from accepted for adult patients.

Key words: germ cell tumors, ovarian tumors, pediatric oncology.

For citation: Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boychenko E.I. et al. Staging and identification of risk groups in pediatric germ cell ovarian tumors. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 36–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190251

В 1997 г. достигнут международный консенсус по классификации герминогенных опухолей и определению групп риска на основании изучения свыше 5 тыс. взрослых больных. Констатировано, что проведение химиотерапии с препаратами платины резко улучшает результаты лечения до 80%. Установлено, что на результаты лечения влияют морфологическое строение опухоли, локализация процесса, уровни опухолевых маркеров и их динамика в процессе лечения, наличие метастазов в печени, костях и головном мозге. Учитывая стадию процесса и указанные факторы, больные были поделены на 3 группы в за-

висимости от прогноза заболевания. Хороший прогноз имели 60% больных с 5-летней выживаемостью 91%, средний прогноз – 26% больных с 5-летней выживаемостью 79% и плохой прогноз – 14% больных с 5-летней выживаемостью 48%. Неадекватное стадирование является фактором, ухудшающим прогноз у пациентов с герминогенными опухолями. Взрослые онкогинекологи настаивают, что низкая безрецидивная выживаемость у детей с герминогенными опухолями (52%) может быть следствием отсутствия широкого иссечения лимфатических узлов, большого сальника, биопсии брюшины, даже если они внешне

Таблица 1. Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG
Table 1. Ovarian germ cell tumor staging in children, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада α -фетопротейна – 5 дней, хорионического гонадотропина – 16 ч)
II	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные лимфоузлы (<2 см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры \pm
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, лимфоузлы (>2 см), висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры \pm
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

нормальные. По их мнению, хирургические рекомендации детских онкологов ведут к ухудшению диагностики распространенности процесса у пациентов со II–IV стадиями.

Исследование влияния неполного хирургического стадирования проведено и детскими онкологами Франции у больных с герминогенными опухолями яичника I стадии по International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Средний возраст пациенток составил 12,8 года. Неадекватное стадирование проведено у 53% больных с развитием прогрессирования у 38% из них. Прогноз ухудшался при наличии опухоли желточного мешка или разрыва капсулы опухоли. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод, что больные с неполным хирургическим стадированием процесса должны получать химиотерапию [1].

Однако значение полного хирургического стадирования злокачественных герминогенных опухолей яичников вызывает вопросы, потому что пациенты после полного хирургического стадирования не имеют преимуществ по сравнению с пациентами после удаления только придатков матки [2]. С этим мнением согласны и детские онкологи США. Доступная информация о результатах и пользе такого хирургического вмешательства у взрослых женщин с герминогенными опухолями очень ограничена [3].

Исследование о тактике хирургического вмешательства у детей и подростков с герминогенными опухолями яичника проведено D.Billmire и соавт. [4]. Анализ морфологического исследования проведен по результатам хирургического вмешательства у 131 ребенка и подростка. Результаты морфологического исследования (при условии отсутствия визуальных и пальпаторных изменений в органах и тканях) показал во всех случаях отсутствие поражений в лимфоузлах и произвольно выбранных участках брюшины, в большинстве случаев биопсии большого сальника. Опухолевые клетки обнаружены в визуально и пальпаторно неизменном сальнике только в 4,3% случаев. Напротив, в тканях, рассмотренных хирургом как ненормальные во время операции, количество опухолевых поражений увеличилось до 41,3% в лимфатических узлах, до 62% биопсий брюшины и 15,6% резецированных сальников. Полное хирургическое стадирование выполнено у 3 из 131 больной, что составляет 2% всех больных. Не выполнена биопсия лимфоузлов у 97%, не удален сальник у 36%, не исследовалась перитонеальная жидкость у 21%, не было биопсии другой яичника у 59% больных.

Следует также отметить существенные отличия в характере роста герминогенной опухоли от рака яичника. Герминогенная клетка расположена внутри яичника. Опухоль развивается в толще гонады, достигая больших размеров. Нарушение капсулы опухоли и появление опухолевых клеток в брюшной полости ведут к прогрессированию по брюшной полости, т.е. разрыв капсулы – клинический признак перехода в диссеминированный процесс. Об этом необходимо помнить хирургу, так как в 14% случаев разрыв происходит в процессе оперативного лечения [5].

Классификации процесса по TNM и FIGO не совсем отражают специфику герминогенных опухолей у детей. Кроме необходимости контроля над уровнем опухолевых маркеров, установлено, что не всегда поражение лимфатических узлов следует рассматривать как диссеминацию процесса с более плохим прогнозом. Появление опухолевых клеток в брюшной полости, наоборот, сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза

заболевания. Все перечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей, в том числе и герминогенных опухолей яичников [4, 6]. Наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса Pediatric Oncology Group (POG)/Children's Oncology Group (CCG), а не Ic по классификации FIGO. Клинические данные указывают на значительное ухудшение прогноза у больных с герминогенными опухолевыми клетками в брюшной полости. Установлено прогрессирование у 50% больных с разрывом капсулы герминогенной опухоли яичника [7]. Поражение лимфатических узлов может быть и при II стадии процесса без значительного влияния на прогноз заболевания. При определении I стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада (табл. 1).

Это позволило детским онкологам выработать рекомендации по хирургическому лечению девочек с герминогенными опухолями яичников. Эти рекомендации CCG по хирургическому лечению герминогенных опухолей яичников еще раз сформулированы D.Billmire и соавт. в 2014 г. [3]:

- Цитологическое исследование жидкости в брюшной полости.
- Осмотр поверхности брюшины с биопсией измененных областей.
- Пальпация забрюшинных лимфоузлов с биопсией, если они увеличены или уплотнены.
- Осмотр большого сальника, биопсия только в случае патологических изменений.
- Осмотр и пальпация яичника с другой стороны, биопсия только в случае наличия патологических изменений.
- Полная резекция: удаление вовлеченного яичника полностью (капсула не нарушена на всем протяжении) вместе с маточной трубой, даже если она не вовлечена.

При формировании плана индивидуального лечения у взрослых больных с герминогенными опухолями используется сочетание классификаций TNM и групп риска [8, 9], позволяющее учитывать морфологическое строение опухоли, локализацию первичной опухоли, локализацию метастазов и уровни опухолевых маркеров (α -фетопротейна, хорионического гонадотропина и лактатдегидрогеназы). Детскими онкологами проведен сравнительный анализ информативности такого подхода у детей. Оказалось, что такая тактика только в 49% совпадает с данными классификации POG/CCG, поэтому в ряде стран она не применяется детскими онкологами. Исследование S.Oltmann и соавт. показывает целесообразность применения стадирования CCG для всех злокачественных опухолей яичников у детей для сохранения фертильности и, следовательно, качества жизни у излеченных пациенток [10].

Анализ уровня опухолевых маркеров и его снижение после операции и периода полураспада позволяют определить больных с I стадией процесса, размеры пораженных лимфоузлов, наличие остаточной опухоли, локализацию метастазов позволяют более четко выявить группу больных с плохим прогнозом. Определение групп риска у детей с герминогенными опухолями отличается от групп риска у взрослых пациентов, учитываются не только стадия процесса, но и его локализация (табл. 2).

Хороший прогноз имели 21% детей с несеминомными герминогенными опухолями, промежуточный – 35%, и плохой прогноз отмечен у 44% детей [11].

Таблица 2. Группы риска пациентов с герминогенными опухолями
Table 2. High risk groups of patients with germ cell tumors

Группа риска	Локализация	Стадия
Низкий риск	Яичник	I
	Яичко	I–II
Средний риск	Яичник	II–III
	Яичко	III–IV
	Экстрагонадные (исключая крестцово-копчиковые)	I–II
Высокий риск	Экстрагонадные	III–IV
	Крестцово-копчиковые	I–IV
	Яичник	IV

Удаление придатков матки с опухолью и химиотерапия на основе препаратов платины дали прекрасные результаты [12]. Консервативное хирургическое лечение не сопровождалось увеличением числа рецидивов. По данным V.Zanagnolo и соавт., рецидивы составили 15% при консервативном хирургическом вмешательстве и 13% – при радикальном. Общая 5-летняя выживаемость – 93% [13]. Такое лечение у девочек с герминогенными опухолями яичников рекомендуется с целью сохранения фертильности [14].

Таким образом, стадирование опухолевого процесса и формирование групп риска отличаются от применяемых во

взрослой онкологии. Полученные результаты лечения детей с герминогенными опухолями яичников подтверждают правильность такого подхода.

Вклад авторов. И.В.Нечушкина, В.М.Нечушкина: сбор данных. Е.И.Бойченко, Н.А.Сусулева, А.П.Казанцев, П.А.Керимов, М.И.Нечушкин, М.А.Рубанский: замечания, редактирование.

Источник финансирования не указан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Palenzuela G, Martin E, Meunier A et al. Comprehensive staging allows for excellent out-come in patients with localized malignant germ cell tumor ovary. *Ann Surg* 2008; 248: 836–41.
- Liu Q, Ding X, Yang J et al. The signification of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (3): 551–4.
- Billmire DF, Cullen JW, Frederick JR et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5): 465–70.
- Billmire D, Vinocur C, Rescorla F et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 424–9.
- Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38 (6): 2404–19.
- Cushing B, Giller R, Cullen JW et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2691–700.
- Palenzuela G, Martin E, Meunier A et al. Comprehensive staging allows for excellent out-come in patients with localized malignant germ cell tumor ovary. *Ann Surg* 2008; 248: 836–41.
- Буланов АА, Трякин АА, Тюляндин СА. Лечение герминогенных опухолей ранних (I, IIА, В) стадий. *Практическая онкология*. 2006; 7 (1): 24–9.
- [Tulyandin SA, Triakin AA, Tiulandin SA. Lechenie germinogennykh opukholei rannikh (I, IIA, B) stadii. *Prakticheskaja onkologija*. 2006; 7 (1): 24–9 (in Russian)]
- Тюляндин СА. Герминогенные опухоли яичников. *Практическая онкология*. 2006; 7 (1): 52–61.
- [Tiulandin SA. Germinogennye opukholi iaicnikov. *Prakticheskaja onkologija*. 2006; 7 (1): 52–61 (in Russian)]
- Oltmann SC, Garcia NM, Barber R et al. Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices? *J Pediatr Surg* 2010; 45 (6): 1096–102.
- Frazier AL, Rumcheva P, Olson T et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 746–51.
- Lee KH, Lee IH, Kim BG et al. Clinicopathologic characteristics of malignant germ cell tumors in the ovaries of Korean women; A Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (1): 84–7.
- Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25 (3): 315–20.
- Panteli C, Curry J, Kiely E et al. Ovarian germ cell tumors: a 17-year study in a single unit. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 96–100.

Информация об авторах/Information about the authors

Нечушкина Иннеса Викторовна – д-р мед. наук, проф., врач детский онколог, акушер-гинеколог хирургического отд-ния №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: drnechushkina@mail.ru

Бойченко Елена Игоревна – канд. мед. наук, доц., детский онколог хирургического отд-ния №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

Innesa V. Nechushkina – MD, Ph.D, Professor, pediatric oncologist, obstetrician-gynecologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

Valentina M. Nechushkina – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Department of Combined and Radiotherapy Treatment Approaches of Treatment of Oncogynecological Diseases in the Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Oncology and Radiotherapy, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drnechushkina@mail.ru

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatric Oncologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, врач детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: susuleva@mail.ru

Казанцев Анатолий Петрович – д-р мед. наук, зав. хирургическим отделением №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncoanat@mail.ru

Керимов Полад Акшенович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: polad73@mail.ru

Нечушкин Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения радиохимиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Рубанский Михаил Александрович – канд. мед. наук, детский онколог хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: mrubansky@yandex.ru

Natal'ia A. Susuleva – MD, Ph.D, Pediatric Oncologist in the Department of Chemotherapy in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor in the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru

Anatolii P. Kazantsev – MD, Ph.D, Head of the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oncoanat@mail.ru

Polad A. Kerimov – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: polad73@mail.ru

Mikhail I. Nechushkin – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Department of radiosurgery in the Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Mikhail A. Rubansky – Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist in the Department of Surgery No.2 in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mrubansky@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Оригинальная статья

Возможности трансторакальной трепанобиопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике новообразований грудной полости

А.Н.Перепелевский^{✉1}, И.Л.Киселев¹, А.И.Никулин¹, Ю.Е.Перепелевская¹, Е.Ю.Фролова²

¹ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» Комитета здравоохранения Курской области. 305524, Российская Федерация, Курская обл., хутор Кислино, ул. Елисеева, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

[✉]perepelevskiy@yandex.ru

Аннотация

Верификация периферических объемных новообразований легких является достаточно сложной задачей для современных малоинвазивных методов диагностики. Применение трансторакальной трепанобиопсии органов грудной полости под контролем компьютерной томографии позволяет с высокой точностью получить морфологический материал и выставить правильный диагноз.

Цель. Оценка эффективности использования методики трансторакальной биопсии под контролем компьютерной томографии для верификации диагноза при периферических опухолях легочной ткани.

Материалы и методы. С января 2017 г. по декабрь 2017 г. 103 пациентам проведена трансторакальная трепанобиопсия опухолей легких и средостения под контролем компьютерной томографии.

Результаты. Результативность исследования составила 96,2%. Осложнения в виде постманипуляционного пневмоторакса развились в 8,5% случаев. Используемая методика для верификации диагноза периферических образований легких безопасна, эффективна и может применяться в повседневной диагностике новообразований грудной полости.

Ключевые слова: трансторакальная биопсия, трепанобиопсия легких, компьютерная томография, биопсия под КТ-навигацией.

Для цитирования: Перепелевский А.Н., Киселев И.Л., Никулин А.И. и др. Возможности трансторакальной трепанобиопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике новообразований грудной полости. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 40–44. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190202

Original Article

Transthoracic biopsy under the control of computer tomography as a method for safe and effective morphological verification of the tumors of the chest cavity

Alexandr N. Perepelevskiy^{✉1}, Igor L. Kiselev¹, Andrey I. Nikulin¹, Yuliya E. Perepelevskaya¹, Ekaterina Yu. Frolova²

¹Kursk Regional Clinical Oncologic Dispensary of the Kursk Region Healthcare Committee. 1, Eliseeva st., Kislino, Kurskaia obl., 305524, Russian Federation;

²Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 3, Karla Marksa st., Kursk, 305041, Russian Federation

[✉]perepelevskiy@yandex.ru

Abstract

Verification of volumetric peripheral neoplasms of the lung is quite a challenge for the modern minimally invasive methods of diagnosis.

Aim. Application of transthoracic trepan biopsy of the thoracic cavity organs under the control of computed tomography to obtain morphological material with high accuracy and to make a correct diagnosis.

Materials and methods. From January 2017 to December 2017 103 patients underwent a transthoracic biopsy of lung tumors and mediastinum under the control of computer tomography.

Results. The effectiveness of the study was 96.2%. Complications in the form of post manipulation pneumothorax developed in 8.5% of cases. This technique is safe and effective and should be used in the daily diagnosis of tumors of the cavity chest.

Key words: transthoracic biopsy, lung biopsy, computed tomography, biopsy under the navigation CT.

For citation: Perepelevskiy A.N., Kiselev I.L., Nikulin A.I. et al. Transthoracic biopsy under the control of computer tomography as a method for safe and effective morphological verification of the tumors of the chest cavity. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 40–44. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190202

Рак легкого занимает 1-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин в России и 1-е место по смертности среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. Одним из актуальных вопросов торакальной онкологии по-прежнему остается своевременная и достоверная морфологическая верификация объемных образований легких [1–4]. Учитывая сохраняющийся высокий процент вновь выявляемых периферических новообразований легочной ткани, определение их морфологической принадлежности является ключевым моментом в разработке дальнейшего алгоритма лечения пациента. Анализ статистических данных показывает, что только в 77,8% случаев впервые выявленных новообразований легочной ткани в 2017 г. диагноз был подтвержден гистологическим методом [5].

Существующие клинично-инструментальные методы получения субстрата для морфологического исследования (анализ мокроты и промывных вод трахеобронхиального дерева, диагностическая фибробронхоскопия) не утратили своей актуальности [2, 6]. Бронхоскопия позволяет получить гистологический материал из опухолей трахеи и бронхов 1–3-го порядка при экзофитном росте опухоли. Эндобронхиальная ультрасонография позволяет получить гистологический материал из центральных опухолей легкого, расположенных перибронхиально, а также из паратрахеальных, бифуркационных, бронхопюльмональных групп лимфатических узлов на расстоянии не более 4 см от ультразвукового датчика.

Однако использование указанных методик при периферическом расположении опухолей легочной ткани ограничено, это приводит к необходимости выполнения диагностических торокопий и/или торокотомий, что увеличивает не только время пребывания пациента в стационаре, но и материально-экономические затраты.

В настоящее время все большее применение в диагностике периферических образований легочной ткани находят малоинвазивные методы диагностики – выполнение перкутанных трепанобиопсий под ультразвуковым или рентгенологическим контролем.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности использования методики трансторакальной биопсии под контролем компьютерной томографии (КТ) для морфологической верификации опухолевых образований легкого.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезней 103 пациентов, находившихся на лечении в онкологическом отделении торакальной хирургии Курского областного клинического онкологического диспансера за период 2017 г. Возраст больных варьировал от 26 до 81 года; средний возраст составил $55 \pm 19,6$ года. Все пациенты были госпитализированы для верификации ранее выявленного опухолевого образования.

Все пациенты были обследованы на догоспитальном этапе в амбулаторных условиях согласно клиническим рекомендациям: выполнены лабораторно-инструментальные методы диагностики, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Выполнены консультации врачей-специалистов с целью выявления и коррекции сопутствующей патологии. По нашим данным, ишемическая болезнь сердца выявлена у 25 (35,7%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 15 (21,4%), ожирение – 5 (7,1%), сахарный диабет – 7 (10%), варикозная болезнь сосудов нижних конечностей – 9 (12,8%), хроническая обструктивная болезнь легких – 7 (10%).

Абсолютными противопоказаниями к проведению проводимой манипуляции являлись: выраженная коагулопатия, декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, декомпенсация сахарного диабета, ранее выполненные оперативные вмешательства на легких (единственное легкое), отказ пациента от выполнения манипуляции.

Проводимая манипуляция выполнялась строго в условиях стационара и состояла из двух этапов. Во всех случаях трансторакальная трепанобиопсия (ТТБ) проводилась под

контролем КТ. В качестве КТ-навигации использовался специализированный для онкологии шестнадцатисрезовый компьютерный томограф с широкой апертурой гентри 85 см (Philips – Brilliance CT Big Bore). Данный аппарат идеально подходит, на наш взгляд, для проведения ТТБ пациентам с повышенной массой тела и с глубоко расположенными опухолями грудной полости.

На первом (основном) этапе предварительно производилась КТ органов грудной клетки для выполнения топографической разметки: определялась топография опухоли с целью выбора наиболее безопасного доступа для трепанобиопсии. Производилась разметка на коже. За 30–40 мин до манипуляции осуществлялась премедикация, включавшая наркотический анальгетик, антигистаминовый препарат. Место пункции обрабатывалось раствором антисептика. Процедура выполнялась под местной анестезией, положе-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от размера опухоли по данным КТ органов грудной клетки
Table 1. The distribution of patients, depending on the size of the tumor according to the thoracic computed tomography

Размеры опухоли, мм	Число случаев	
	абс.	%
До 20	7	6,7
21–40	24	23,3
41–60	47	45,3
Более 61	25	24,7
Всего	103	100

Рис. 1. Компьютерная томограмма больного В. ТТБ опухоли верхней доли правого легкого.
Fig. 1. Computed tomography of patient V. TTNB of a tumor in the right upper pulmonary lobe.

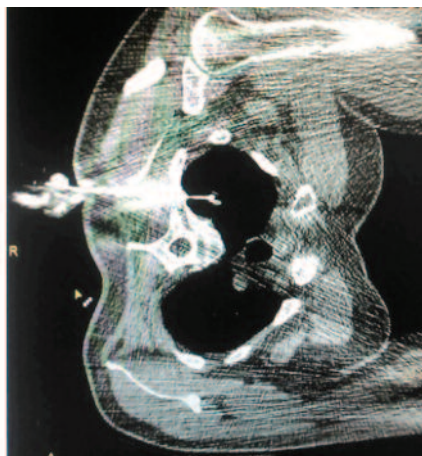


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного А. Измерение расстояния от кончика иглы до опухоли.
Fig. 2. Computed tomography of patient A. Measure the distance between needle tip and the tumor.

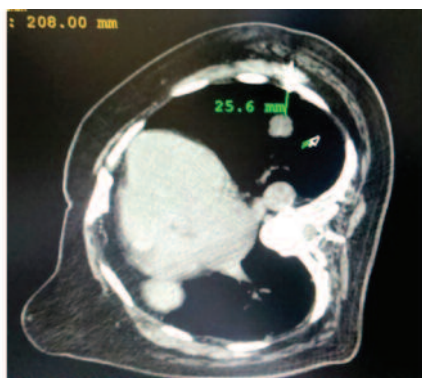


Таблица 2. Морфологические результаты полученного гистологического материала
Table 2. Morphological results from the obtained histological material

Морфологическое заключение		Число пациентов	
		абс.	%
Злокачественный процесс (81,5%)	Аденокарцинома легкого	39	37,8
	Плоскоклеточный рак	21	20,3
	Мелкоклеточный рак	6	5,8
	Крупноклеточная карцинома	2	1,8
	Железисто-плоскоклеточный рак	2	1,8
	Злокачественная мезотелиома	1	0,9
	В-клеточная лимфома	5	4,8
	Метастатические опухоли	8	7,7
Доброкачественный процесс (3,8%)	Гамартома	4	3,8
Неопухольевый процесс (10,5%)	Саркоидоз	2	1,8
	Фиброз	4	3,8
	Туберкулез	3	2,9
	Абсцесс	2	1,8
Неинформативно		3	2,9
Не получен		1	0,9
Итого		103	100

Рис. 3. Компьютерная томограмма больного А. Конец иглы локализован в стенке опухоли.
Fig. 3. Computed tomography of patient A. Needle tip localization is in the tumor.

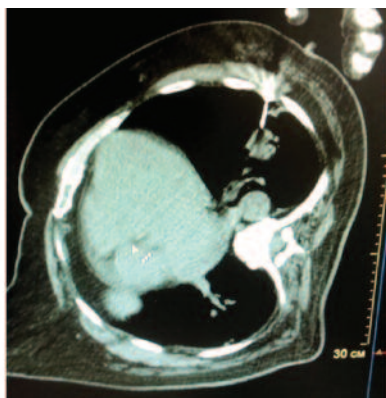
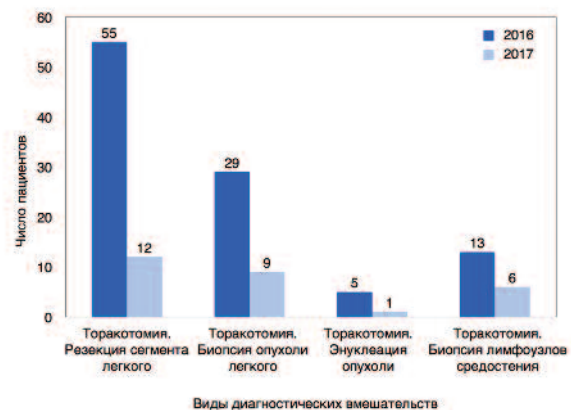


Рис. 4. Инвазивные диагностические вмешательства.
Fig. 4. Invasive diagnostic intervention.



ние пациента – лежа на столе компьютерного томографа. В месте разметки на коже устанавливалась метка. Проводилось сканирование зоны манипуляции и измерялось расстояние от поверхности кожи до костальной плевры. При правильном расположении метки проводилось введение биопсийной иглы на заранее измеренную глубину (рис. 1). Для проведения биопсии использовалась разработанная нами фиксационная пластина для биопсийной иглы (патент №182972).

На втором (контрольном) этапе манипуляции выполнялось повторное сканирование и измерялось расстояние от кончика иглы до опухоли (рис. 2): биопсийная игла стабилизировалась и заводилась в опухоль на измеренное расстояние плюс 5 мм в опухоль (рис. 3). При контрольном сканировании в случае расположения иглы в опухоли выполнялась биопсия. Взятие биопсии проводилось двукратно. Полученный биопсийный материал помещался в 10% раствор нейтрального формалина и отправлялся на гистологическое исследование.

При расположении опухоли на глубине более 50 мм нами предполагалось многократное взятие гистологического материала. В таких случаях использовалась коаксиальная (проводниковая) игла размером 14G, которую проводили под навигацией к опухоли и уже в нее заводили биопсийную иглу, что позволяло значительно уменьшить риск развития постманипуляционного пневмоторакса.

После завершения манипуляции производили контрольное КТ-исследование органов грудной клетки с целью своевременного выявления возможных осложнений. При диагностировании постманипуляционного пневмо(гемо)-торакса незамедлительно выполнялось дренирование плевральной полости по стандартной методике. Все пациенты после ТТТБ находились под наблюдением дежурного врача на период до 12 ч.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от размера опухоли по данным КТ органов грудной клетки.

Среднее время, затраченное на выполнение биопсии с предварительной разметкой под контролем КТ, составило 18,2±3,2 мин.

У 102 пациентов при выполнении биопсии получено достаточное количество гистологического материала. Окончательное морфологическое заключение в 84 (81,5%) наблюдениях было представлено злокачественными опухолями и лишь в 4 (3,8%) наблюдениях – доброкачественным процессом. В 11 (10,5%) наблюдениях был выявлен неопухольевый процесс. В 3 (2,9%) случаях морфологический материал был неинформативен (представлен некротическими тканями) и в 1 (0,9%) случае получить гистологический материал не удалось по причине сформировавшегося на-

пряженного пневмоторакса, потребовавшего экстренного дренирования плевральной полости (табл. 2).

Таким образом, результативность выполненных трепано-биопсий для верификации опухолевого процесса грудной полости составила 96,2% (см. табл. 2).

Осложнения наблюдались у 8 (8,5%) больных: пневмоторакс – у 6 (5,8%), кровохарканье – у 2 (1,9%). Пневмоторакс возник преимущественно у пациентов возрастной группы 60–70 лет. Лечение указанного осложнения заключалось в дренировании плевральной полости с использованием вакуум-аспирации. Дренажи плевральной полости удалялись на 2–3-и сутки после дренирования, при отсутствии клинических и рентгенологических данных за сохраняющийся пневмоторакс. Возникшее кровохарканье у 2 пациентов было незначительным; клинические признаки были купированы проведением гемостатической терапии. Диагностированные осложнения не потребовали проведения экстренных торакотомий. Среднее пребывание пациентов анализируемой группы с момента поступления в отделение до выполнения ТТТБ составило 5±2 койко-дня.

Резюмируя изложенное, несомненным остается факт значительного уменьшения количества открытых диагностических торакотомий за счет использования ТТТБ в 2017 г. (рис. 4).

Заключение

Таким образом, ТТТБ опухолей грудной полости под контролем КТ является важным диагностическим методом, позволяющим в большинстве случаев (96,2%) установить верный диагноз и определить дальнейшую тактику лечения. Несмотря на то, что ТТТБ является инвазивным методом диагностики, манипуляция статистически достоверно характеризуется небольшим процентом осложнений (8,5%), что совпадает с данными литературы [2, 6, 7]. Использование полуавтоматических гильотинных игл позволяет получить качественный срез опухолевой ткани, что, в свою очередь, ведет к повышению информативности морфологического исследования.

ТТТБ под контролем КТ должна чаще использоваться в диагностике объемных образований органов грудной клетки для морфологической верификации опухолей. ТТТБ под контролем КТ не требует длительного нахождения пациента в стационаре и может использоваться в диагностике опухолей органов грудной полости в условиях дневного стационара.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Королев Д.Г. Оптимизация трансторакальной пункционной диагностики периферических образований легких. Автореф. дис... канд. мед. наук. Самара, 2010. [Korolev D.G. Optimizatsiia transtorakal'noi punktsionnoi diagnostiki perifericheskikh obrazovaniy legkikh. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Samara, 2010 (in Russian).]
2. Рагулин Ю.А., Усачев В.С., Медведев В.Н., Деметьев А.В. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии в диагностике объемных образований легких и средостения. Хирургия. 2012; 6; 24–7. [Ragul'in Yu.A., Usachev V.S., Medvedev V.N., Demet'ev A.V. Transtorakal'naya biopsiia pod kontrolom komp'yuternoi tomografii v diagnostike ob'emnykh obrazovaniy legkikh i sredosteniia. Khirurgiya. 2012; 6; 24–7 (in Russian).]
3. Miller J.C. Evaluating Pulmonary Nodules. Radiology Rounds 2006; 4: 8: 2–4.
4. Ost D, Fein AM, Feinsilver H. The Solitary Pulmonary Nodule. N Engl J Med 2003; 348 (25): 2535–42.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Отчет главного онколога. М., 2018. [Kapr'in A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2017 godu. Otchet glavnogo onkologa. M., 2018 (in Russian).]
6. Максудов М.Ф. Информативность и безопасность трансторакальной биопсии объемных образований органов грудной клетки, выполняемой под контролем компьютерной томографии. Мед. визуализация. 2010; 3: 33–8. [Maksudov M.F. Informativnost' i bezopasnost' transtorakal'noi biopsii ob'emnykh obrazovaniy organov grudnoi kletki, vypolniaemoi pod kontrolom komp'yuternoi tomografii. Med. vizualizatsiia. 2010; 3: 33–8 (in Russian).]
7. Маринов Д.Т., Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. и др. Трансторакальная пункция как метод выбора для морфологической верификации новообразований средостения в амбулаторных условиях. Вестн. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». 2015; 1: 55–8. [Marinov D.T., Polotskii B.E., Laktionov K.K. et al. Transtorakal'naya punktsiia kak metod vybora dlia morfologicheskoi verifikatsii novoobrazovaniy sredosteniia v ambulatornykh usloviakh. Vestn. FGBU "RONTs im. N.N.Blokhina". 2015; 1: 55–8 (in Russian).]
8. Величко С.А., Фролова И.Г., Окунев В.В. Роль трансторакальной пункции в диагностике периферического рака легкого. Вopr. онкологии. 2000; 2: 214–7. [Velichko S.A., Frolova I.G., Okunev V.V. Rol' transtorakal'noi punktsii v diagnostike perifericheskogo raka legkogo. Vopr. onkologii. 2000; 2: 214–7 (in Russian).]
9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. Rak legkogo: rukovodstvo, atlas. M: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
10. Черноусов А.Ф., Павлов Ю.В., Павлов А.Ю. Диагностика и лечение периферических образований легких малого размера. Хирургия. 2010; 6: 61–9. [Chernousov A.F., Pavlov Yu.V., Pavlov A.Yu. Diagnostika i lechenie perifericheskikh obrazovaniy legkikh malogo razmera. Khirurgiya. 2010; 6: 61–9 (in Russian).]
11. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Малаев С.Г. Заболевания органов средостения. Пособие для врачей. М., 2004. [Davydov M.I., Polotskii B.E., Machaladze Z.O., Malaev S.G. Zabolevaniia organov sredosteniia. Posobie dlia vrachei. M., 2004 (in Russian).]
12. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О. Гигантские опухоли средостения. Доклад на второй ежегодной Российской научно-практической конференции «Торакальная онкология». Краснодарский край, п. Ольгинка, 2004. [Davydov M.I., Polotskii B.E., Machaladze Z.O. Gigantskie opukhvoli sredosteniia. Doklad na vtoroi ezhegodnoi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Torakal'naya onkologiya". Krasnodarskii kraj, p. Ol'ginka, 2004 (in Russian).]
13. Hur J, Lee HJ, Nam JE et al. Diagnostic accuracy of CT fluoroscopy-guided needle aspiration biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. Am J Roentgenol 2009; 192: 3: 629–34.
14. Kotbary N, Lock L, Sze DY, Hofmann LV. Computed tomography guided percutaneous needle biopsy of pulmonary nodules: impact of nodule size on diagnostic accuracy. Clin Lung Cancer 2009; 10 (5): 360–3.
15. Shimizu K, Ikeda N, Tsuboi M et al. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT. Lung Cancer 2006; 51: 2: 173–9.

Информация об авторах / Information about the authors

Перепелевский Александр Николаевич – врач-онколог отд-ния торакальной хирургии ОБУЗ КОКОД. E-mail: perepelevskiy@yandex.ru

Киселев Игорь Леонидович – канд. мед. наук, глав. врач ОБУЗ КОКОД, врач-онколог E-mail: kursk_ood@mail.ru

Никулин Андрей Игоревич – зав. отд-нием торакальной хирургии ОБУЗ КОКОД. E-mail: nikulin97@yandex.ru

Перепелевская Юлия Евгеньевна – врач-онколог поликлинического отд-ния ОБУЗ КОКОД. E-mail: suminayulia@yandex.ru

Фролова Екатерина Юрьевна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nixonfrol@mail.ru

Aleksandr N. Perepelevskiy – Oncologist, Division of Thoracic Surgery, Kursk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: perepelevskiy@yandex.ru

Igor L. Kiselev – Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Kursk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Oncologist. E-mail: kursk_ood@mail.ru

Andrei I. Nikulin – Head of the Division of Thoracic Surgery, Kursk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: nikulin97@yandex.ru

Yulia E. Perepelevskaya – Oncologist, Polyclinic Division, Kursk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: suminayulia@yandex.ru

Ekaterina Y. Frolova – 6th year Student, Medical Faculty, Kursk State Medical University. E-mail: nixonfrol@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2018
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Оригинальная статья

ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы

Н.И.Брико¹, П.Д.Лопухов^{✉1}, А.Д.Каприн², Е.Г.Новикова², О.И.Трушина², А.А.Халдин³, Д.Р.Исаева³, А.И.Скворцова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉PL2211@yandex.ru

Аннотация

Цель. Оценка распространенности и тенденций многолетней динамики заболеваемости и смертности населения России, связанных с различными проявлениями ВПЧ-инфекции за последние годы.

Материалы и методы. Анализ проведен за 10-летний период с 2007 по 2016 гг. в Российской Федерации по следующим нозологическим формам: рак шейки матки, рак полового члена, рак анального канала, рак головы и шеи (включая ротовую полость, ротоглотку, гортань и гортаноглотку), аногенитальные (венерические) бородавки; за 6-летний период с 2011 по 2016 гг.: рак вульвы и рак влагалища. На основании имеющихся данных по вовлеченности вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновение патологических изменений был произведен расчет ежегодных обобщенных показателей для ВПЧ-ассоциированных новообразований.

Результаты. Расчетное число ВПЧ-ассоциированных поражений в РФ за 2007–2016 гг. составило 5 761 170 случаев, из них 224 630 – среди мужчин и 5 536 540 – среди женщин. Расчетное число смертей от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (ЗНО) составило 109 510 случаев, из них 32 080 – среди мужчин и 77 430 – среди женщин. Расчетный показатель заболеваемости ВПЧ-ассоциированными ЗНО за данный период вырос на 10% среди мужского населения и на 22% среди женского населения, составив в 2016 г. – 8 случаев на 100 тыс. мужского населения и 25,2 случая на 100 тыс. женского населения. Показатель смертности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО значительно не изменялся и в 2016 г. составил 4,9 случая на 100 тыс. мужского населения и 10,2 случая на 100 тыс. женского населения.

Заключение. Отмечаются рост заболеваемости, стабилизация показателей смертности от подлежащих анализу ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований как для женского, так и для мужского населения и снижение заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, рак полового члена, рак вульвы, рак влагалища, рак ануса, рак головы и шеи, аногенитальные бородавки, заболеваемость, смертность.

Для цитирования: Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199

Original Article

HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem

Nikolay I. Briko¹, Platon D. Lopukhov^{✉1}, Andrei D. Kaprin², Elena G. Novikova², Olga I. Trushina², Aleksey A. Khaldin³, Dinara R. Isaeva³, Anna I. Skvortsova³

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation;

²P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2-i Botkinskii pr., Moscow, 125284, Russian Federation;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow, 17, Leninskiy pr-t, Moscow, 119071, Russian Federation

✉PL2211@yandex.ru

Abstract

Aim. To estimate the prevalence and trends of the long-term dynamics of morbidity and mortality associated with various manifestations of HPV infection in Russia in recent years.

Materials and methods. We analyzed retrospective data with diagnostic codes related to cervical cancer, penile cancer, anal canal cancer, head and neck cancer (including the oral cavity, oropharynx, larynx and larynx), anogenital (venereal) warts from the official statistical of cancer register and STIs using incidence and mortality rates in Russia between January 2007 and December 2016 and retrospective data with diagnostic codes related to cancer of the vulva and cancer of the vagina between January 2011 and December 2016.

Based on the available data on the involvement of HPV in the occurrence of pathological changes, the annual generalized indices for HPV-associated neoplasms were calculated.

Results. The estimated number of HPV-associated lesions in the Russian Federation for 2007–2016 amounted to 5 761 170 cases, of which 224 630 – among men and 5 536 540 – among women. The estimated number of deaths from HPV-associated cancers was 109 510 cases, of which 32 080 – among men and 77 430 – among women. The estimated incidence of HPV-associated cancers neoplasms during this period increased by 10% among the male population and by 22% among the female population, reaching 8.0 cases per 100 000 male population in 2016 and 25.2 cases per 100 thousand female population. The death rate from HPV-associated cancers did not change significantly, and in 2016 it was 4.9 cases per 100 thousand male population and 10.2 cases per 100 thousand female population.

Conclusion. There is an increase in morbidity and stabilization of mortality rates from HPV-associated cancers for both female and male populations, and a decrease in the incidence of anogenital (venereal) warts.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, penile cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, anus cancer, head and neck cancer, anogenital warts, morbidity, mortality.

For citation: Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D. et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к инфекционным агентам, для которых установлена роль в возникновении злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Инфицирование высоко онкогенными типами ВПЧ может привести к возникновению рака шейки матки (РШМ), полового члена, вульвы, влагалища, анального канала, полости рта, глотки, гортани и других злокачественных опухолей [2]. Помимо злокачественных новообразований, ВПЧ является причиной возникновения многообразных по клиническим проявлениям поражений кожи и слизистых, включая и аногенитальные (венерические) бородавки (АБ) – одно из самых распространенных заболеваний, передаваемых половым путем [3].

Целью данного исследования явилась оценка распространенности и тенденций многолетней динамики заболеваемости и смертности населения России, связанных с различными проявлениями ВПЧ-инфекции за последние годы.

Материалы и методы

Использованы данные о заболеваемости, смертности и распространенности в Российской Федерации из материалов ежегодных статистических сборников «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» за 2007–2016 гг. [4–13], в которых приводятся статистические данные Федерального ракового регистра, сформированного на основании данных государственных форм статистической отчетности №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и №35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями». Анализ проведен за 10-летний период с 2007 по 2016 гг. по следующему нозологическим формам: РШМ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 C53), рак полового члена (код МКБ-10 C60), рак анального канала (код МКБ-10 C21), рак головы и шеи (включая ротовую полость, ротоглотку, гортань и гортаноглотку, коды МКБ-10 C00–C06, C09.0–C10.9, C11, C13, C14, C32, C46.2); за 6-летний период с 2011 по 2016 гг.: рак вульвы (код МКБ-10 C51) и рак влагалища (код МКБ-10 C52).

Для анализа по раку ануса и анального канала (код МКБ-10 C21) использовались расчетные данные, основанные на имеющихся сведениях о доле рака ануса в структуре группы ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (код МКБ-10 C19–21) [14].

Для описания заболеваемости и смертности используются «грубые» и стандартизованные показатели. Для расчета стандартизованных показателей заболеваемости и смертности использован мировой стандарт возрастного распределения населения. «Грубые» показатели отражают расчет заболеваемости без учета различий структуры населения по какому-либо признаку, без использования методов стандартизации.

На основании имеющихся данных по вовлеченности ВПЧ в возникновение патологических изменений [15] был произведен расчет ежегодных обобщенных показателей для ВПЧ-ассоциированных новообразований. Для получения оценочных данных по заболеваемости цервикальными ин-

траэпителиальными неоплазиями (ЦИН) 1–3-й степени тяжести производилось вычисление расчетного показателя, исходя из имеющихся данных по заболеваемости РШМ. Использован метод простой пропорциональной экстраполяции на основе мировых, европейских и отечественных данных по отдельным регионам [16–18].

Для ретроспективного анализа заболеваемости АБ использовались материалы форм федерального статистического наблюдения №9 «Сведения о заболевании инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» и №34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой» за 2007–2016 гг.

При расчете прироста/убыли произведено предварительное выравнивание динамического ряда за рассматриваемый период методом наименьших квадратов. Статистическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами параметрической статистики с использованием пакетов программ Microsoft Office Excel 2010, программ Epi Tools и Epi Info.

Результаты

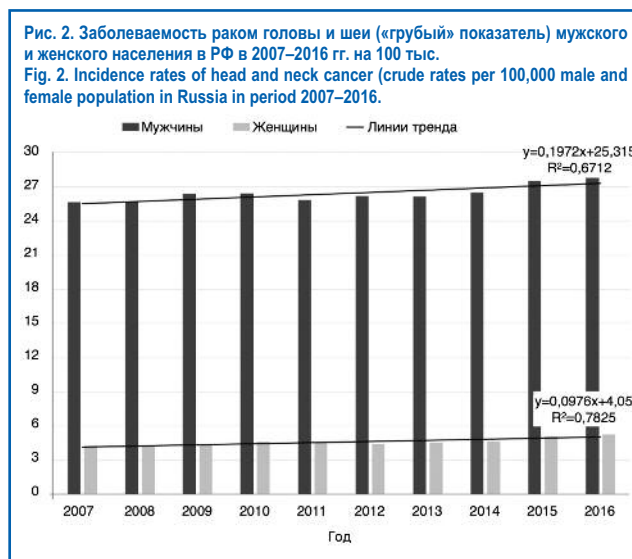
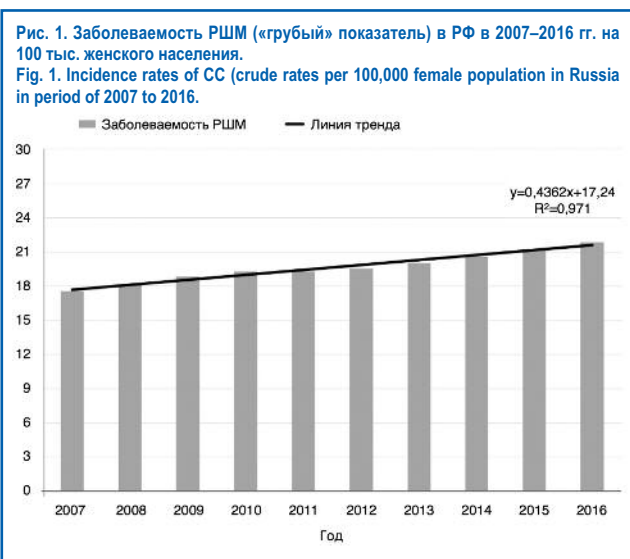
За рассматриваемый 10-летний период с 2007 по 2016 гг. в РФ расчетное число ВПЧ-ассоциированных поражений, включая злокачественные новообразования шейки матки, ануса и анального канала, вульвы, влагалища, полового члена, головы и шеи (полости рта, глотки, гортани), а также АБ и предраковые поражения шейки матки (ЦИН 1–3-й степени), в РФ составило 5 761 170 случаев, из них 224 630 – среди мужчин и 5 536 540 – среди женщин (см. таблицу). Расчетное число смертей от ВПЧ-ассоциированных ЗНО составило 109 510 случаев, из них 32 080 – среди мужчин и 77 430 – среди женщин.

Расчетный показатель заболеваемости ВПЧ-ассоциированными ЗНО за данный период в РФ вырос на 10% среди мужского населения и на 22% среди женского населения, составив в 2016 г. 8 случаев на 100 тыс. мужского населения и 25,2 случая на 100 тыс. женского населения. Показатель смертности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО значительно не изменился и в 2016 г. составил 4,9 случая на 100 тыс. мужского населения и 10,2 случая на 100 тыс. женского населения.

РШМ. Наибольшую долю в структуре ВПЧ-ассоциированной патологии имеют предраковые цервикальные поражения и РШМ. За период с 2007 по 2016 гг. в РФ было зарегистрировано 151 664 случая заболевания РШМ, в среднем – 15 166,4 случая ежегодно. «Грубый» показатель заболеваемости РШМ вырос с 17,6 до 21,9 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +2,2%), стандартизованный показатель также вырос – с 12,5 до 15,5 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +2,1%). Распространенность РШМ среди женского населения увеличилась с 109,3 до 120,6 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +1,1%).

Согласно расчетным показателям для предраковых поражений шейки матки, среднегодовой заболеваемости ЦИН 1-й степени в РФ в 2007–2016 гг. составила 490 случаев

Расчетное ежегодное число случаев заболеваний ВПЧ-ассоциированными новообразованиями в РФ за 2007–2016 гг. The estimated annual incidence of HPV-associated tumors in Russia in period of 2007 to 2016			
Заболевание	Среднегодовое число случаев	Доля потенциально ВПЧ-ассоциированных случаев, %	Число ВПЧ-ассоциированных случаев
РШМ	15 166	100	15 166
Рак ануса и анального канала	842	88	741
Рак вульвы	1858	43	799
Рак влагалища	441	70	309
Рак полового члена	502	50	251
Рак головы и шеи (полость рта, глотка, гортань)	21 119	25	5280
АБ	40 961	100	40 961
ЦИН 1-й степени	385 216	100	385 216
ЦИН 2–3-й степени	127 394	100	127 394



на 100 тыс. женского населения, а заболеваемость ЦИН 2–3-й степени – 162 на 100 тыс. женского населения.

За рассматриваемый период в РФ было зарегистрировано 63 457 случаев смерти от РШМ, в среднем по 6 345,7 случая за год. «Грубый» показатель смертности от РШМ незначительно вырос с 8,08 до 8,38 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +0,6%), стандартизированный показатель смертности от РШМ также незначительно вырос с 5,11 до 5,26 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +0,6%).

При анализе среднего возраста пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО в РФ за период с 1993 по 2016 гг. для РШМ отмечено его снижение с 57,5 до 52,0 года, а также снижение среднего возраста смерти от ЗНО с 63,4 до 57,7 года, что в целом демонстрирует тенденцию к «омоложению» данной патологии. Для большинства ЗНО других локализаций схожей картины не наблюдается, напротив, можно отметить увеличение как среднего возраста пациентов при выявлении заболеваний, так и среднего возраста смерти от них.

Рак вульвы и влагалища. В РФ за период с 2011 по 2016 гг. зарегистрировано 11 138 и 2648 случаев заболевания раком вульвы и раком влагалища соответственно. В среднем ежегодно регистрировалось по 1858,3 случая рака вульвы и 441,3 случая рака влагалища. Из них порядка 43% рака вульвы и 70% рака влагалища могли быть обусловлены ВПЧ [15].

«Грубый» показатель заболеваемости раком вульвы в 2016 г. составил 2,55 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +1,4%), а раком влагалища – 0,58 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +2,5%). Стандартизированный показатель заболеваемости раком вульвы в 2016 г. – 1,14 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +0,6%), раком вла-

галища – 0,30 на 100 тыс. женского населения (среднегодовой темп прироста – +1,3%).

Рак полового члена. Всего в РФ за период с 2007 по 2016 гг. было зарегистрировано 5024 случая заболевания раком полового члена, в среднем – по 502,4 случая ежегодно. Из них могли быть обусловлены ВПЧ порядка 50% случаев [15].

«Грубый» показатель заболеваемости раком полового члена в 2016 г. составил 0,87 на 100 тыс. мужского населения (среднегодовой темп прироста – +3,7%), стандартизированный показатель – 0,60 на 100 тыс. мужского населения (среднегодовой темп прироста – +2,3%).

Рак ануса и анального канала. Расчетное число случаев рака ануса и анального канала (исходя из числа зарегистрированных случаев рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса) в РФ за период с 2007 по 2016 гг. составило 8415 случаев среди населения обоих полов, ежегодно в среднем по 842 случая. Из них могли быть обусловлены ВПЧ порядка 88% случаев [15].

Расчетный «грубый» показатель заболеваемости раком ануса и анального канала в 2016 г. в РФ среди мужского населения составил 0,69 на 100 тыс. мужчин (среднегодовой темп прироста – +2,0%), а среди женского населения – 0,60 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +1,8%). Расчетный показатель распространенности рака ануса и анального канала среди населения (обоих полов) увеличился в 2007–2016 гг. с 2,41 до 3,35 на 100 тыс. (среднегодовой темп прироста – +3,7%).

Рак головы и шеи. В РФ в период с 2007 по 2016 гг. было зарегистрировано 175 836 случаев ЗНО головы и шеи среди мужского населения (в среднем 17 583,6 случая ежегодно) и 35 349 случаев ЗНО головы и шеи среди женского населения (в среднем 3534,9 случая ежегодно). Из них порядка 25% могли быть обусловлены ВПЧ [15].

Рис. 3. Заболеваемость раком полового члена, вульвы, влагалища («грубый» показатель) мужского и женского населения в РФ в 2007–2016 гг. на 100 тыс. Fig. 3. Incidence rates of cancer of the penis, vulva and vagina (crude rates) per 100,000 male and female population in Russia in period of 2007 to 2016.

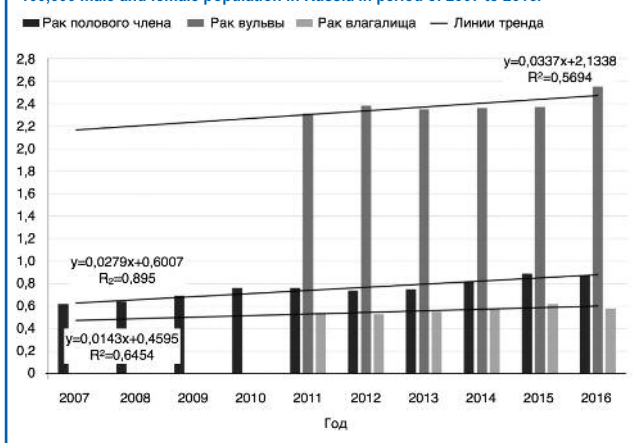
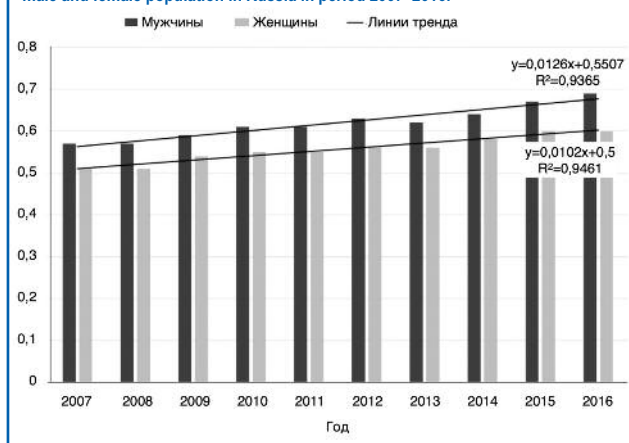


Рис. 4. Заболеваемость раком ануса и анального канала («грубый» показатель) мужского и женского населения в РФ в 2007–2016 гг. на 100 тыс. Fig. 4. Incidence rates of cancer of anus and anal canal (crude rates) per 100 000 male and female population in Russia in period 2007–2016.



«Грубый» показатель заболеваемости ЗНО головы и шеи в 2016 г. в РФ среди мужского населения составил 27,8 на 100 тыс. мужчин (среднегодовой темп прироста – +0,8%), среди женского населения – 5,2 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +2,1%). Стандартизированный показатель заболеваемости ЗНО головы и шеи среди мужского населения составил 19,4 на 100 тыс. мужчин (среднегодовой темп снижения – -0,7%), среди женского населения – 2,8 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +1,0%).

Общая распространенность ЗНО головы и шеи среди населения (обоих полов) за период с 2007 по 2016 гг. в РФ несколько снизилась – с 106,6 до 100,9 на 100 тыс. (среднегодовой темп снижения – -0,6%).

Аногенитальные (венерические) бородавки. В РФ за период с 2007 по 2016 гг. было зарегистрировано 398 078 случаев АБ, в среднем 39 807,8 случая ежегодно. Показатель заболеваемости АБ (в целом, включая детей и подростков) за данный период снизился с 33,9 до 20,7 на 100 тыс. населения (среднегодовой темп снижения – -6,7%). Снижение показателя заболеваемости также отмечалось и для всей группы инфекций, передаваемых половым путем – с 457,2 до 160,0 на 100 тыс. населения (среднегодовой темп снижения – -11,7%).

Наиболее высокие показатели заболеваемости АБ отмечались в возрастной группе 18–29 лет: среди мужского населения среднемноголетний показатель составил 100,1 на 100 тыс. (среднегодовой темп снижения – -3,9%), среди женского – 137,2 на 100 тыс. (среднегодовой темп снижения – -4,2%). Далее по мере уменьшения заболеваемости следуют возрастные группы 30–39, 15–17 и 40–69 лет.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что в РФ на протяжении последних лет отмечаются рост заболеваемости всеми ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями, в отношении которых проводился данный анализ как для женского, так и для мужского населения (рис. 1–4), и снижения заболеваемости АБ.

Стоит отметить, как и в случае с большинством других инфекций, передаваемых половым путем, при регистрации и учете случаев заболеваний АБ официально регистрируется лишь некоторая часть от реального числа случаев заболеваний. Согласно данным значительного числа выборочных и популяционных исследований по оценке заболеваемости АБ во многих странах мира за период с 2001 по 2012 г., обобщенных в систематическом обзоре Н.Patel и соавт. [19],

заболеваемость АБ среди мужчин составляет 103–168 (в среднем 137 случаев на 100 тыс.), среди женщин – 76–191 (в среднем 120,5 случая на 100 тыс.). Таким образом, по оценочным данным реальные уровни заболеваемости АБ в России могут быть в 4,2–4,8 раза выше.

Злокачественные ВПЧ-ассоциированные новообразования характеризуются высокой летальностью и, кроме того, приводят к поражению органов репродуктивной системы, влекут за собой потерю репродуктивной способности. В России число неродившихся детей, обусловленное ВПЧ-ассоциированными поражениями, может достигать 20 тыс. ежегодно [20].

Наибольшую социально-экономическую значимость имеют типы ВПЧ, приводящие к развитию поражений слизистых оболочек и последующих предраковых и онкологических заболеваний, а также АБ. На сегодняшний день очевидно, что наиболее эффективным средством профилактики данных проявлений ВПЧ-инфекции является вакцинация, которая направлена именно на ассоциированные с ними типы вируса.

Несмотря на наличие в ряде регионов РФ региональных программ, включающих вакцинацию девочек против ВПЧ-инфекции, данных мер в масштабах страны явно недостаточно. Отмечаемый рост заболеваемости РШМ в РФ, а также масштабы бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний в стране, которым подвержено не только женское, но и мужское население, приводят к необходимости внедрения вакцинации против ВПЧ в региональные программы и региональные календари как можно большего числа регионов, с возможностью в дальнейшем рассмотрения включения данной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок. Причем, как показывает международный опыт, крайне актуальным является внедрение данной вакцинации не только среди девочек-подростков, но и среди мальчиков.

Разработка новых и оптимизация существующих профилактических программ, учитывающих иницирующую роль ВПЧ в развитии патологического процесса, прогрессирующего в ЗНО, представляется одной из ключевых позиций совершенствования системы профилактики различных клинических проявлений ВПЧ-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology* 2009; 392 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.06.001>
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>

3. Fairley CK, Donovan B. What can surveillance of genital warts tell us? *Sex Health* 2010; 7 (3): 325–7. <https://doi.org/10.1071/SH09145>
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2009. [Chissov VI, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2009 (in Russian).]
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. [Chissov VI, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2008 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2010 (in Russian).]
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2011. [Chissov VI, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2009 g. (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2011 (in Russian).]
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2012. [Chissov VI, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2012 (in Russian).]
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2013. [Chissov VI, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2013 (in Russian).]
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2014. [Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2014 (in Russian).]
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2015. [Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2015 (in Russian).]
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2016. [Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2016 (in Russian).]
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2017. [Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2017 (in Russian).]
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. [Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena, 2018 (in Russian).]
14. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (1): 66–78. [Kostin AA, Starinskii V.V., Samsonov Yu.V., Asratov AT. Analiz statisticheskikh dannyykh o zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2016; 3 (1): 66–78 (in Russian).]
15. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141 (4): 664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
16. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования). *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 13 (4): 13–7. [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Samosudova IB. Epidemiologicheskie aspekty tservikal'nogo predraka u zhenskogo naseleniia Omska (po materialam vyborochnogo issledovaniia). *Ros. vestn. akushe-ra-ginekologa*. 2013; 13 (4): 13–7 (in Russian).]
17. Шаханина И.Л., Намазова-Баранова Л.С., Краснополяский В.И. и др. Экономический анализ применения вакцины против вируса папилломы человека в Москве. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 5 (54): 69–74. [Shakhanina IL, Namazova-Baranova LS, Krasnopol'skii VI. et al. Ekonomicheskii analiz primeneniia vaksiny protiv virusa papillomy cheloveka v Moskve. *Epidemiologiia i vaksinosprofilaktika*. 2010; 5 (54): 69–74 (in Russian).]
18. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31 (Suppl. 7): H1–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>
19. Patel H, Wagner M, Singhal P, Koibari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-39>
20. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадрилигентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Мед. совет*. 2016; 19: 103–8. [D'iakov IA. Farmakoeconomicheskaiia effektivnost' kvadrivalentnoi vaksiny dlia profilaktiki VPCh-assotsirovannykh zabolevaniy. *Med. sovet*. 2016; 19: 103–8 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Брико Николай Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», засл. деят. науки РФ

Лопухов Платон Дмитриевич – ассистент каф. эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: PL2211@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, чл.-кор. РАО, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Новикова Елена Григорьевна – засл. деят. науки РФ, д-р мед. наук, проф., рук. отд. ния онкогинекологии МНИОИ им. П.А.Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Трушина Ольга Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкогинекологического отделения МНИОИ им. П.А.Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Халдин Алексей Анатольевич – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ

Исаева Динара Ришатовна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

Скворцова Анна Игоревна – врач-методист организационно-методического кабинета по дерматовенерологии ГБУЗ МНПЦДК

Nikolay I. Briko – MD, Ph.D, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the RF, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Platon D. Lopukhov – Assistant, the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: PL2211@yandex.ru

Andrei D. Kaprin – MD, Ph.D, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, General Director, National Medical Research Radiological Centre

Elena G. Novikova – MD, Ph.D, Professor, Honored Scientist of the RF, Head of the Division of Gynecologic Oncology, P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre

Olga I. Trushina – MD, Ph.D, Senior Researcher, the Division of Gynecologic Oncology, P.A.Herzen Moscow Research Institute of Oncology of National Medical Research Radiological Centre

Aleksey A. Khalidin – MD, Ph.D, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Dinara R. Isaeva – Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Anna I. Skvortsova – Dr., Methodist, Organizational and Methodological Department of Dermatovenerology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2018
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Обзор

Молекулярно-биологический маркер Bcl-2 при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)

А.Д.Даренская[✉], Н.В.Доброва, Е.В.Степанова

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

[✉]darenskaya@bk.ru

Аннотация

Обоснование. За последние десятилетия проведено большое количество исследований, посвященных изучению молекулярно-биологических маркеров (МБМ) при колоректальном раке (КРР). Белок Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) – один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания.

Цель. Привести детальную характеристику МБМ Bcl-2; рассмотреть его роль в механизмах регуляции апоптоза; представить современные данные относительно прогностической значимости этого белка при КРР.

Материалы и методы. Для написания данного обзора литературы осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и др.) за последние 2–30 лет.

Результаты. Определение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в опухоли может давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: скорости роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания).

Заключение. В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 на клиническое течение и прогноз КРР, однако имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь Bcl-2 с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток. На сегодняшний день нет единого мнения о прогностической значимости белка Bcl-2 для больных КРР. В ряде работ по КРР показана корреляция повышенной экспрессии Bcl-2 в опухолевых клетках с относительно благополучным течением заболевания и хорошей выживаемостью больных. Другими авторами показано, что опухоли, высокоэкспрессирующие Bcl-2, наоборот, являются более агрессивными по сравнению с таковыми без экспрессии маркера. Существует ряд исследований, в которых прогностическое значение белка Bcl-2 не подтверждается. Многие вопросы, касающиеся корреляции данного МБМ с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, также нуждаются в уточнении. Все сказанное – предмет дальнейших исследований.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, Bcl-2, гиперэкспрессия, апоптоз, колоректальный рак.

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулярно-биологический маркер Bcl-2 при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190278

Review

Molecular-biological marker Bcl-2 in colorectal cancer: the characteristics, the role of mechanisms regulating apoptosis, the effect on the prognosis (review of literature)

Anna D. Darenskaia[✉], Natal'ia V. Dobrova, Evgeniia V. Stepanova

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

[✉]darenskaya@bk.ru

Abstract

Background. Many studies concerning molecular-biological markers in colorectal cancer (CRC) were performed over the past decade. Bcl-2 protein (B-cell lymphoma 2) was one of the most studied molecular-biological markers and attracted the attention of different specialties as on studying carcinogenesis and the relationship with prognosis.

Aim. To study in details the characteristics of Bcl-2; to study Bcl-2 role in the mechanisms regulating apoptosis; to show update data concerning the prognostic significance of this protein in CRC.

Materials and methods. To write this literature review we have studied domestic and foreign publications from Russian and international systems of search (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 2–30 years.

Results. The evaluation of the expression of antiapoptotic protein Bcl-2 in tumor can give additional information about the course of malignant process independently of therapeutic effects, the biological behaviour of the tumor: the rapidity of growth, the ability of invasion and metastasis (i.e. the prognosis of a disease).

Conclusion. The results concerning the impact of abnormal expression of apoptosis inhibitor Bcl-2 on the course and prognosis of CRC have been accumulated in the scientific literature, but there have been only several studies, analyzing the relationship between Bcl-2 and metastasis of CRC and factors influencing the invasive potential of tumor cells. Nowadays, there is no consensus about the prognostic significance of protein Bcl-2 in patients with CRC. In some studies, concerning CRC, have been shown the correlation between Bcl-2 overexpression in tumor cells and a favorable course of disease and good survival in patients. Other authors have been shown that tumors with Bcl-2 overexpression, by contrast, are more aggressive in comparison with tumors without Bcl-2 expression. There are a number of studies in which the prognostic significance of Bcl-2 protein is not proved. Many issues, concerning the correlation between this molecular-biological marker and clinico-morphological characteristics of tumor, might also need to be itemized. All shown in the article is a subject to further research.

Key words: molecular biological markers, Bcl-2, overexpression, apoptosis, colorectal cancer.

For citation: Darenskaia A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Molecular-biological marker Bcl-2 in colorectal cancer: the characteristics, the role of mechanisms regulating apoptosis, the effect on the prognosis (review of literature). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190278

Введение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Интенсивно изучаются механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т.д. [1]. Оказалось, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в этих процессах, могут приводить к трансформации клеток. Стало известно, что злокачественный фенотип опухоли определяется сочетанием множества молекулярных изменений, накопление которых в процессе развития и прогрессии опухоли обусловлено нарушением активности и функционирования целого ряда генов, в частности протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов) и продуктов их экспрессии [2–6]. Обнаружено, что существует большая группа генов-модуляторов, не отвечающих за злокачественную трансформацию клеток, но способствующих распространению опухоли. Сведения о структурных и функциональных изменениях в генах послужили основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими (ИГХ) методами в клетках рака толстой кишки (РТК) и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем онкологии [7–11].

Общие представления о молекулярно-биологических маркерах

На сегодняшний день известно более 100 белков и/или генов, изменения которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Каждая опухоль является уникальной по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических маркеров (МБМ) [12]. Другими словами, МБМ опухолей – это определенные хромосомные и генные мутации, а также экспрессия различных молекул клеточного и иного происхождения, подвергающихся качественным или количественным специфическим изменениям и участвующих в развитии и прогрессии злокачественных заболеваний [1].

Основная цель исследования МБМ, наряду с улучшением понимания механизмов патогенеза болезни, – это анализ возможности их использования для определения индивидуального риска развития злокачественных новообразований, диагностики болезни в ранние сроки развития, оценки прогноза заболевания, для определения больных с достаточно высоким риском рецидива болезни и/или метастазирования, обоснования выбора индивидуальной тактики лечения, а также для предсказания эффективности проводимого лечения.

Основные методы определения статуса белков в ткани опухоли основаны на двух подходах: определении изменений на геномном уровне (по амплификации гена, увеличению числа копий мРНК, наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка в опухоли, экспрессии мутантного белка) [13].

Большинство изучаемых на сегодняшний день МБМ контролируют 6 основных патологических клеточных процес-

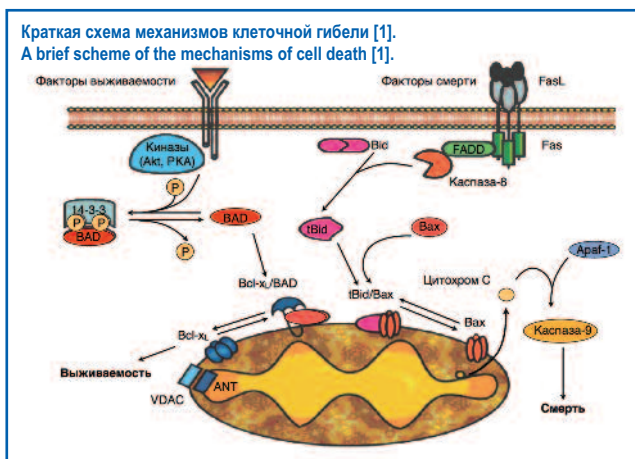
сов, которые совместно определяют способность клетки к злокачественному росту: независимость от ростовых сигналов; нечувствительность к сигналам, блокирующим деление; уклонение от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза); возможность неограниченного деления; адекватный ангиогенез; способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Каждое из этих изменений в физиологии клетки представляет собой успешное преодоление противоопухолевых защитных механизмов, действующих в клетках и тканях. Все эти 6 изменений должны иметь место для превращения нормальной клетки в опухолевую. И только суммированные данные о статусе ключевых белков, участвующих в канцерогенезе, дают представление о злокачественном потенциале каждой отдельной опухоли [14, 15].

Большое внимание онкологов сегодня привлекают новые терапевтические подходы, базирующиеся на достижениях молекулярной биологии. Появилось множество сообщений, что определение экспрессии МБМ в опухоли может не только давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: быстроте роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания – прогностическая роль МБМ), но и предсказывать чувствительность/резистентность конкретного новообразования к специфической противоопухолевой терапии (предиктивная роль) [1].

МБМ, которые могли бы использоваться для прогнозирования течения опухолевого процесса, должны соответствовать определенным критериям [16]. Маркер должен иметь ясную биологическую значимость (прогностическое значение маркера может быть объяснено его механизмом действия в клетке), тестироваться стандартизованными методами (в том числе ИГХ), иметь оптимальную точку разделения опухолей на (+) и (-) – так называемая «разграничительная» (cut-off) точка. Результаты тестирования маркера должны воспроизводиться в различных лабораториях. Должна быть определена группа больных, для которых маркер имеет прогностическое значение, а прогностическая значимость – подтверждена в достаточном количестве ретро- и проспективных исследований.

Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных формах РТК, так и при наличии отдаленных метастазов [17, 18]. Некоторые молекулярные факторы коррелируют с прогнозом заболевания не только после удаления первичной опухоли, но и после резекции печени по поводу метастазов [17–20], а также необходимы для планирования лекарственной терапии и эффекта от ее проведения [7, 8, 12, 21–24].

Очевидно, что несостоятельность сложившихся систем выявления прогностически неблагоприятных групп больных колоректальным раком (КРР) обусловлена биологической гетерогенностью опухолей [25, 26]. Именно данная разнородность обуславливает возможные неблагоприятные исходы лечения КРР, стандартизованного по системе TNM, что может выражаться в «перелечивании» больных (проведение адъювантной терапии при заведомо благоприятном прогнозе) или «недолечивании» пациентов (отсутствие адъювантного лечения при ожидаемом плохом исхо-



де) [27, 28]. В мире предпринимаются попытки изменения сложившейся ситуации и разработки линеек МБМ, которые могут использоваться для более точного определения прогноза заболевания и выработки показаний для проведения дополнительных методов лечения у больных КРР.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, посвященных изучению МБМ при КРР [1, 29, 30]. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии [1]. Большинство работ, посвященных изучению клинической значимости МБМ при РТК, сосредоточено на факторах, ответственных за пролиферацию и апоптоз: Ki-67, Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), Bax (bcl-2-associated X-protein), p53 и др.

Роль МБМ Bcl-2 в механизмах регуляции апоптоза, его влияние на прогноз у больных КРР

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, – это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы, проявляющаяся морфологически в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую внеклеточную среду [31].

Баланс между пролиферацией и гибелью клеток является основополагающим процессом в жизнедеятельности организма [32]. Известно, что для опухолей характерен дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза [33, 34]. Увеличение популяции опухолевых клеток происходит не только за счет увеличения фракции делящихся клеток, но и за счет блокирования механизмов нормальной гибели клеток (апоптоза) [1]. Способность раковых клеток избегать запрограммированной гибели является важным механизмом опухолевой прогрессии, который резко увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток и ведет к значительному повышению риска метастазирования [35, 36]. Соотношение скорости клеточной пролиферации и активности индукторов и ингибиторов апоптоза не только обуславливает опухолевую прогрессию, но и влияет на развитие дополнительных компонентов злокачественного фенотипа клеток РТК [9, 11, 12, 22]. Из всего вышесказанного следует, что изучение апоптоза и его ключевых МБМ (Bcl-2, Bax и p53) дает ценную информацию об особенностях клинического течения опухолей человека [30, 37–39].

Процесс апоптоза условно разделяют на фазы инициации, проведения сигнала, активации каспаз и эндонуклеаз и специфической деградаци ДНК, в результате чего наступает гибель клетки. Универсальный для большинства клеток этап деградаци ДНК контролируют белки семейства Bcl-2 [30]. Каспазы (цистеинзависимые аспартат-специфические протеазы) играют центральную роль в апоптозе. Известно 3 пути активации каспаз: внутренний (митохондриальный) путь; внешний (рецепторзависимый) путь; общий (эффекторный) путь апоптоза.

При митохондриальном пути активации апоптотические стимулы – гипоксия, повреждение ДНК (радиация, химические вещества, канцерогены) – приводят к снижению митохондриального мембранного потенциала, транслокации

белков из митохондрий в цитоплазму и их последующей олигомеризации [40, 41]. Олигомеры Bax взаимодействуют с интегральным белком VDAC наружной мембраны митохондрий, встраиваются в наружную митохондриальную мембрану и стимулируют, таким образом, перемещение проапоптотических малых молекул (наиболее значимый из них – цитохром С) из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки [42–46]. Также из митохондрий высвобождается AIF (апоптоз-индуцибельный фактор) [47–49]. Весь этот процесс регулируется белками семейства Bcl-2. Высвобождение цитохрома С из внутреннего митохондриального пространства и присутствие цитохрома С в цитоплазме активирует прокаспазу 9, запускающую каспазный каскад, и белок Apaf-1 (активирующийся под действием апоптотической протеазы фактор-1) [50–52]. В результате формируется апоптосома (цитохром С, Apaf-1, каспаза-9), которая активирует каспазу-3, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки. При активации внутреннего пути процесс клеточной гибели не может быть остановлен действием ингибиторов каспаз. Активация митохондриальный рассматривается как «точка, из которой нет возврата» в процессе апоптоза [53]. На рисунке представлен механизм запуска апоптоза белками семейства Bcl-2.

Белки этого семейства относятся либо к индукторам (проапоптотический белок Bax, стимулирующий высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий), либо к ингибиторам апоптоза (антиапоптотический белок Bcl-2, предотвращающий транслокацию Bax за счет олигомеризации с этим белком и блокирующий, тем самым, высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий, что предотвращает апоптоз) [42, 43, 54].

Важную роль в механизмах регуляции апоптоза при РТК играет белок Bcl-2 [протоонкоген Bcl-2 расположен на хромосоме 18 (18q21.3)], который в норме экспрессируется клетками, выстилающими донную часть крипт толстого кишечника, локализуется на внутренней митохондриальной мембране, эндоплазматическом ретикулуме, ядерной мембране (перинуклеарной зоне), в митотических хромосомах. Является супрессором апоптоза (путем олигомеризации Bax/Bcl-2), и, соответственно, его основное действие – пролонгировать жизнь клетки при остановке в G₀, G₁ фазах клеточного цикла.

Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии. Соотношение активных форм этих белков определяет выбор между реализацией программы гибели и выживанием клетки: преобладание белка Bax способствует гибели клетки, а преобладание белка Bcl-2 блокирует апоптоз. Активация антиапоптотического гена Bcl-2 и инактивация проапоптотического гена Bax приводят к аномальной экспрессии внутриклеточных белков, контролирующих апоптоз [30].

Основным методом определения белков семейства Bcl-2 в опухоли является ИГХ-метод (основан на детекции уровня белка в клетке), который позволяет выявить экспрессию Bcl-2 в 10–35% случаев КРР [55]. Как правило, в клетках РТК – обратное соотношение уровней экспрессии Bcl-2 и Bax [70, 86].

Повышенное содержание белка Bcl-2 обнаруживается во многих злокачественных опухолях человека [56–59], в том числе при КРР. Вместе с тем нет единого мнения об экспрессии Bcl-2 и связи с молекулярно-биологическими и клинико-морфологическими параметрами.

Получены данные, что для целого ряда опухолей различной тканевой принадлежности и любой локализации, в том числе КРР, существует корреляция между экспрессией Bcl-2 и прогнозом [60–63]. При этом необходимо подчеркнуть, что прогностическое значение Bcl-2 зависит от гистологического типа опухоли. Для некоторых солидных опухолей (рак молочной железы) гиперэкспрессия Bcl-2 – благоприятный фактор прогноза. В отдельных работах по КРР также показана корреляция повышенной экспрессии Bcl-2 с относительно благоприятным течением заболевания и хорошей выживаемостью больных [55, 64–67]. Так, S.Meterissian и соавт. (2001 г.) показали, что экспрессия Bcl-2 при РТК стадии Dukes «В» ассоциируется с лучшей выживаемостью больных, и, соответственно, тем пациентам, чьи опухоли не экс-

прессуруют Vcl-2, целесообразно проводить адьювантную терапию [65].

Некоторые авторы отмечают связь экспрессии белка со степенью дифференцировки опухоли и содержанием таких маркеров, как p53, Ki-67 и др. [68], и отсутствие взаимосвязи между экспрессией белка и полом, возрастом, размером и локализацией опухоли, стадией по Dukes [55, 68].

Показана обратная корреляция между экспрессией белка и вероятностью развития рецидива РТК [69].

В ряде из перечисленных исследований показано, что опухоли, высокоэкспрессирующие Vcl-2, являются более агрессивными по сравнению с таковыми без экспрессии маркера.

Однако не все работы подтверждают прогностическое значение маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) [70–72]. Так, I.Bukholm и J.Nesland провели ИГХ-исследования маркеров апоптоза в первичных аденокарциномах (n=93) и не подтвердили самостоятельного прогностического значения ни одного из белков (в том числе Vcl-2), а также их взаимосвязи с развитием метастазов [70].

Ряд авторов предполагают, что наиболее информативным является определение соотношения экспрессии Vcl-2 и белка-супрессора опухолевого роста p53. Так, по данным N.Watson и соавт. [73], иммунофенотип опухоли с позитивной экспрессией мутантного супрессора опухолевого роста p53(+) и негативной экспрессией индуктора апоптоза Vcl-2(-) характеризуется быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом по сравнению с другими фенотипами.

Приводятся результаты исследований, свидетельствующие, что белок Vcl-2 имеет также большое значение как фактор, предсказывающий эффективность химиотерапии при метастатическом КРР [74].

Таким образом, анализируя результаты всех вышеприведенных исследований, становится очевидно, что изучение экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) дает ценную информацию об особенностях клинического течения различных новообразований человека, в том числе КРР [70, 75–82]. В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка Vcl-2) на клиническое течение и прогноз КРР [68, 74, 83–86], однако имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь маркера апоптоза (в том числе белка Vcl-2) с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток.

Заключение

Среди большого количества молекулярно-биологических показателей, которые влияют на клиническое течение КРР, маркерам апоптоза (в частности, белку Vcl-2) уделяется особое внимание. Белок Vcl-2 – один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания и ответом на терапию. Несомненно, что вопрос о предиктивной роли и прогностической значимости белка Vcl-2 в опухолевых клетках у больных КРР требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Stepanova E.V. Klinicheskie i eksperimental'nye aspekty izucheniia molekuliarno-biologicheskikh markerov pri zlokachestvennykh novoobrazovaniiax. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор). Биохимия. 2000; 65: 5–33. [Kopnin B.P. Misbeni deistviia onkogenov i opukholevykh supressorov: kluch k ponimaniu bazovykh mekhanizmov kantserogeneza (obzor). Biokhimiia. 2000; 65: 5–33 (in Russian).]
3. Копнин Б.П. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. Под ред. Д.Г.Заридзе. Канцерогенез. М., 2000; с. 79–90. [Kopnin B.P. Molekuliarno-geneticheskie izmeneniia v zlokachestvennykh kletkakh. Pod red. D.G.Zaridze. Kantserogenez. Moscow, 2000; s. 79–90. (in Russian).]
4. Fearns NS, Wilding JL, Bodmer WF. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. Brit Med Bull 2002; 64: 27–43.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 6: 759–67.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319 (9): 525–32.
7. Ahmed FE. Development of novel diagnostic and prognostic molecular markers for sporadic colon cancer. Exp Rev Mol Diagnos 2005; 5: 337–52.
8. Ahmed FE. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy. Exp Rev Mol Diagnos 2005; 5 (3): 353–75.
9. Arnold CN, Blum HE. Colon cancer: molecular markers. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130 (14): 880–2.
10. Bianco AR, Carlomagno C, De Laurentis M et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. Tumori 1997; 83 (1. Suppl. 1): S15–18.
11. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 2001; 54: 206–14.
12. Bendardaf R, Lamlum H, Pyrbonon S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res 2004; 24 (4): 2519–30.
13. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Раиклина. Казань, 2004. [Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukbolei. Pod red. S.V.Petrova, N.T.Raiklina. Kazan, 2004 (in Russian).]
14. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: СПбМАПО, 2007. [Imianitov E.N., Kbanson K.P. Molekuliarnaia onkologija: klinicheskie aspekty. Saint Petersburg: SPbMAPO, 2007. (in Russian).]
15. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57–70.
16. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1206–19.
17. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005; 57 (5): 555–70.
18. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. Dis Colon Rectum 1999; 42 (5): 632–9.
19. Neal CP, Garcea G, Doucas H. Molecular prognostic markers in resectable colorectal liver metastases: a systematic review. Eur J Cancer 2006; 42 (12): 1728–43.
20. Yamada H, Kondo S, Okushiba S et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 2001; 25 (9): 1129–33.
21. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патологии. 2000; 62 (5): 3–11. [Pozharisskii K.M., Leenman E.E. Znachenie immunogistokhimicheskikh metodik dlia opredeleniia kharaktera lecheniia i prognoza opukholevykh zabolevani. Arkhiv patologii. 2000; 62 (5): 3–11 (in Russian).]
22. Bendardaf R, Lamlum H, Ristamaki R. CD44 variant 6 expression predicts response to treatment in advanced colorectal cancer. Oncol Rep 2004; 11 (1): 41–5.
23. Cascinu S, Georgoulas V, Kerr D et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. Ann Oncol 2003; 14: 25–9.
24. Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? Ann Oncol 2003; 14: 1026–38.

25. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Бабаян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой гетерогенности в колоректальных карциномах. *Молекулярная биология*. 2008; 42 (6): 1040–7. [Nemtsova M.V., Pal'tseva E.M., Babaian A.Yu. et al. Molekuliarno-geneticheskiy analiz klona'noi vnutriopukholevoi geterogennosti v kolorektral'nykh kartsinomakh. *Molekuliarnaia biologiya*. 2008; 42 (6): 1040–7 (in Russian).]
26. Cbi E. A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Early Colorectal Cancer. Ed. by E.Cbi. *International Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Yale Cancer Center Yale University School of Medicine 2007; 63: 70–1.
27. Perez RO. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine. *Dis Colon Rectum* 2011; 54 (9): 1057–8.
28. Sulzys-Bielicka V, Domagala P, Majdanik E et al. Nuclear thymidylate synthase expression in sporadic colorectal cancer depends on the site of the tumor. *Virchows Arch* 2009; 454 (6): 695–702.
29. Даренская АД. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Darenskaia A.D. Pervaya liniia lekarstvennoi terapii metastaticheskogo kolorektral'nogo raka. Novyi rezhim lecheniia. Prognosticheskaia znachimost' molekuliarno-biologicheskikh markerov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian).]
30. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [Delektorskaiia V.V. Molekuliarno-biologicheskie markery metastazirovaniia i prognoza pri rake tolstoi kishki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
31. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Gibel' kletki (apoptoz). Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
32. Клиническая биохимия: учебное пособие. Под ред. В.А.Ткачука. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Klinicheskaiia biokhimiia: uchebnoe posobie. Pod red. V.A.Tkachuka. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
33. Аббасова С.Г., Кушлинский Н.Е., Липкий В.М., Трапезников Н.Н. Факты и перспективы изучения Fas-FasL-системы в норме и при патологии. *Успехи современной биологии*. 2000; 3: 303–18. [Abbasova S.G., Kusblinskii N.E., Lipkii V.M., Trapeznikov N.N. Fakty i perspektivy izucheniia Fas-FasL-sistemy v norme i pri patologii. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2000; 3: 303–18 (in Russian).]
34. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морюн, 1999. [Fil'chenkov A.A., Stoika R.S. Apoptoz i rak. Kiev: Morion, 1999 (in Russian).]
35. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). *Архив патологии*. 2004; 66 (6): 33–9. [Kogan E.A., Shvets S.I., Kovalenko V.L. et al. Sootnoshenie protsessov proliferatsii, apoptoza, angiogeneza i metastazirovaniia v razlichnykh gistogeneticheskikh tipakh raka legkogo (immunogistokhimicheskoe issledovanie). *Arkhiv patologii*. 2004; 66 (6): 33–9 (in Russian).]
36. Mori S, Ogata Y, Shirouzu K. Biological features of sporadic colorectal carcinoma with high-frequency microsatellite instability: special reference to tumor proliferation and apoptosis. *Int J Clin Oncol* 2004; 9 (4): 322–9.
37. Коган Е.А., Угрюмов Д.А. Соотношение процессов пролиферации и клеточной гибели в немелкоклеточном раке легкого с железистой дифференцировкой на разных стадиях опухолевой прогрессии. *Архив патологии*. 2002; 64 (1): 33–7. [Kogan E.A., Ugryumov D.A. Sootnoshenie protsessov proliferatsii i kletochnoi gibeli v nemelkokletochnom rake legkogo s zbelezistoi differentsirovkoii na raznykh stadiiakh opukholevoi progressii. *Arkhiv patologii*. 2002; 64 (1): 33–7 (in Russian).]
38. Noguchi T, Kikuchi R, Ono K et al. Prognostic significance of p27/kip1 and apoptosis in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10 (4): 827–1.
39. Zhao HF. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6 (12): 1163–9.
40. Hajra KM, Liu JR. Apoptosome dysfunction in human cancer. *Apoptosis* 2006; 95 (12): 1611–25.
41. Wei MC, Zong WX, Cheng EH et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2002; 38 (2): 169–76.
42. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 647–56.
43. Kuvana T, Mackey MR, Perkins G et al. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell* 2002; 111: 331–42.
44. Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimers in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609–19.
45. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275: 967–9.
46. Zhang L, Yu J, Park BH et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000; 290: 989–92.
47. Green DR. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 2000; 102: 1–4.
48. Loeffler M, Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita. *Exp Cell Res* 2000; 256: 19–26.
49. Van Loo G, Schotte P, Van Gurp M et al. Endonuclease G: a mitochondrial protein released in apoptosis and involved in caspase independent DNA degradation. *Cell Death Differ* 2001; 8: 1136–42.
50. Li P, Nijhawan D, Budibardjo I et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479–89.
51. Rodriguez J, Lazebnik Y. Caspase-9 and APAF-1 form an active bo-enzyme. *Genes Dev* 1999; 13: 3179–84.
52. Skulachev VP. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett* 1998; 423: 275–80.
53. Green DR, Amarante-Mendes GP. The point of no return: mitochondria, caspases, and the commitment to cell death. *Results Probl Cell Differ* 1998; 24: 45–61.
54. Bouillet P, Strasser A. BH3-only proteins – evolutionarily conserved pro-apoptotic Bcl-2 family members essential for initiating programmed cell death. *J Cell Sci* 2002; 115: 1567–74.
55. Leaby DT, Mulcaby HE, O'Donoghue DP et al. Bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology* 1999; 35 (4): 360–7.
56. Заботина Т.Н., Казаков С.П., Кушлинский Н.Б. Роль тканевых маркеров апоптоза и пролиферации в дополнительной дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. *Воен.-мед. журн.* 2010; 7: 48–50. [Zabotina T.N., Kazakov S.P., Kusblinskii N.B. Rol' tkanevykh markerov apoptoza i proliferatsii v dopolnitel'noi differentsial'noi diagnostike papilliarnogo i follikuliarnogo raka sbchitovidnoi zbelezy. *Voen.-med. zhurn.* 2010; 7: 48–50 (in Russian).]
57. Казаков С.П. Исследование основных тканевых маркеров апоптоза и пролиферации, их диагностической эффективности при заболеваниях щитовидной железы. *Воен.-мед. журн.* 2010; 9: 73–7. [Kazakov S.P. Issledovanie osnovnykh tkanevykh markerov apoptoza i proliferatsii, ikh diagnosticheskoi effektivnosti pri zabelevaniakh sbchitovidnoi zbelezy. *Voen.-med. zhurn.* 2010; 9: 73–7 (in Russian).]
58. Петров С.Б., Антонева И.И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. *Онкология*. 2008; 2: 234–7. [Petrov S.B., Antoneeva I.I. Markery apoptoza i proliferatsii opukholevykh kletok v dinamike progressirovaniia raka iaichnika. *Onkologiya*. 2008; 2: 234–7 (in Russian).]
59. Selzer E, Schlagbauer-Wadl H, Okamoto I et al. Expression of Bcl-2 family members in human melanocytes, in melanoma metastases and in melanoma cell lines. *Melanoma Res* 1998; 8: 197–203.
60. Авдалиан А.М. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2013. [Avdalian A.M. Patomorfologicheskii i immunogistokhimicheskii analiz leiomyomy i leiomyosarkomy tela matki: differentsial'naiia diagnostika i prognoz. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2013 (in Russian).]
61. Авдалиан А.М., Бобров И.П., Климачев В.В. и др. Связь экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену а и активность аргу-

- рофильных белков области ядрышковых организаторов в гладкомышечных опухолях тела матки. *Архив патологии.* 2009; 4: 50–4. [Avdalian AM, Bobrov IP, Klimachev VV et al. *Sviiaz' ekspressii retseptorov k progesteronu i estrogenu a i aktivnost' argirofil'nykh belkov oblasti iadryshkovykh organizatorov v gladkomyshechnykh opukholiakh tela matki.* *Arkhiv patologii.* 2009; 4: 50–4 (in Russian).]
62. Аничков Н.М., Чупров И.Н. Морфологические маркеры прогноза базально-клеточного рака кожи. *Мед. akad. журн.* 2011; 1: 3–11. [Anichkov N.M., Chuprov I.N. *Morfologicheskie markery prognoza bazal'no-kletochnogo raka kozbi.* *Med. akad. zburn.* 2011; 1: 3–11 (in Russian).]
 63. Барышников А.Ю., Кузнецов В.В., Степанова Е.В. и др. Экспрессия маркеров апоптоза (p53, bcl-2, bax) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий. *Рос. биотерапевт. журн.* 2011; 2: 45–9. [Baryshnikov A.Yu., Kuznetsov V.V., Stepanova E.V. et al. *Ekspressiya markerov apoptoza (p53, bcl-2, bax) i ikh prognosticheskoe znachenie pri epitelial'nykh novoobrazovaniyakh yaichnikov rannikh stadii.* *Ros. bioterapevtich. zburn.* 2011; 2: 45–9 (in Russian).]
 64. Buglioni S, D'Agnano I, Cosimelli M et al. Evaluation of multiple biopathological factors in colorectal adenocarcinomas: independent prognostic role of p53 and bcl-2. *Int J Cancer* 1999; 84 (6): 545–52.
 65. Meterissian SH, Kontogianna M, Al-Sowaidi M et al. Bcl-2 is a useful prognostic marker in dukes' B colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (6): 533–7.
 66. Zavrides H, Zizi-Sermpetzoglou A, Elemenoglou I et al. Immunohistochemical expression of bcl-2 in Dukes' stage B and C colorectal carcinoma patients: correlation with p53 and ki-67 and in evaluating prognostic significance. *Pol J Patol* 2005; 56 (4): 179–85.
 67. Zavrides HN, Zizi-Sermpetzoglou A, Panousopoulos D et al. Prognostic evaluation of CD44 expression in correlation with bcl-2 and p53 in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2005; 43 (1): 31–6.
 68. Zavrides H, Zizi-Sermpetzoglou A, Elemenoglou I et al. Immunohistochemical expression of bcl-2 in UICC stage I and III colorectal carcinoma patients: correlation with c-erbB-2, p53, ki-67, CD44, laminin and collagen IV in evaluating prognostic significance. *Pol J Patol* 2006; 57 (3): 149–59.
 69. Ilyas M, Hao X-P, Wilkinson K et al. Loss of Bcl-2 expression correlates with tumor recurrence in colorectal cancer. *Gut* 1998; 43: 383–7.
 70. Bukholm IK, Nesland JM. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Vircbows Arch* 2000; 436 (3): 224–8.
 71. Rosati G, Chiacchio R, Reggiardo G et al. Thymidylate synthase expression, p53, bcl-2, Ki-67 and p27 in colorectal cancer: relationships with tumor recurrence and survival. *Tumour Biol* 2004; 25 (5–6): 258–63.
 72. Tollenaar RA, van Krieken JH, van Slooten HJ et al. Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 in colorectal carcinoma: no evidence for prognostic significance. *Br J Cancer* 1998; 77 (11): 1842–7.
 73. Watson NF et al. Evidence that the p53 negative/bcl-2 positive phenotype is an independent indicator of good prognosis in colorectal cancer: a tissue microarray study of 460 patients. *World J Surg Oncol* 2005; 3 (47): 635–43.
 74. Kim NK, Park JK, Lee KY et al. P53, Bcl-2, and Ki 67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (5): 418–24.
 75. Кушлинский Н.Е., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е. и др. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF) в опухолях молочной железы. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 137 (2): 206–10. [Kushlinskii N.E., Orinovskii M.B., Gurevich L.E. et al. *Ekspressiya molekuliarno-biologicheskikh markerov (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAKb, BclX, VEGF) v opukholiakh molochnoi zhelezy.* *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2004; 137 (2): 206–10 (in Russian).]
 76. Elzagheid A, Kuopio T, Pyrbonen S et al. Lymph node status as a guide to selection of available prognostic markers in breast cancer: the clinical practice of the future? *Diagn Pathol* 2006; 8 (1): 41.
 77. Hatfel A, Posch B, El-Baz M et al. Bilbarzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2. *J Urol* 2001; 165 (5): 1481–7.
 78. Ioachim EE, Malamou-Mitsi V, Kamina SA et al. Immunohistochemical expression of Bcl-2 protein in breast lesions: correlation with Bax, p53, Rb, C-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Anticancer Res* 2000; 20 (6B): 4221–5.
 79. Magistrelli P, Coppola R, Tonini G et al. Apoptotic index or a combination of Bax/Bcl-2 expression correlate with survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Cell Biochem* 2006; 97 (1): 98–108.
 80. Paik KH, Park YH, Ryoo BY et al. Prognostic value of immunohistochemical staining of p53, bcl-2, and Ki-67 in small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21 (1): 35–9.
 81. Santini D, Tonini G, Vecchio FM et al. Prognostic value of Bax, Bcl-2, p53, and TUNEL staining in patients with radically resected ampullary carcinoma. *J Clin Patol* 2005; 58 (2): 159–65.
 82. Wolf HK, Stober C, Hobenfellner R, Leissner J. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas. *Tumour Biol* 2001; 22 (5): 328–33.
 83. Bemy CR, Downing SR, Yang JL et al. Evidence for post-transcriptional down-regulation of the apoptosis-related gene bcl-2 in human colorectal cancer. *J Patol* 2000; 191: 15–20.
 84. Hwang TS, Han HS, Choi HK et al. Differential, stagedependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 690–700.
 85. Mao JD, Wu P, Xia XH et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene bcl-2/bax in large intestine carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (5): 721–5.
 86. Paul-Samojedny M, Kokocinska D, Samojedny A et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of colon cancer prognosis. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1741 (1–2): 25–9.

Информация об авторах / Information about the authors

Даренская Анна Дмитриевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: darenskaya@bk.ru

Доброва Наталья Валериевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Степанова Евгения Владиславовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Anna D. Darenkaia – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: darenskaya@bk.ru

Natalia V. Dobrova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher in the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Evgeniia V. Stepanova – MD, Ph.D, Leading Researcher in the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis in the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumors Therapy, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике

О.В.Сомонова[✉], А.Л.Елизарова, В.Н.Блиндарь, М.Б.Добровольская, Ю.А.Нестерова, Н.Н.Борисенко, У.А.Корнюшенко, Т.В.Давыдова

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

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24

[✉]somonova@mail.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные возможности лечения и вторичной профилактики рецидивов венозных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 40 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1997–2018 гг.

Результаты. Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов. Учитывая сложности применения НМГ, многие пациенты либо прекращают прием рекомендованной терапии, либо переходят на прием пероральных форм антикоагулянтов. Например, по данным проспективного регистра Garfield, прямые оральные антикоагулянты назначаются 25% онкологических больных. Наиболее перспективным препаратом в этой группе является ривароксабан (Ксарелто). В настоящее время проводится ряд исследований в рамках программы CALLISTO, направленных на изучение разных вопросов ведения пациентов с онкоассоциированными тромбозами: первичная и вторичная профилактика тромбозов с помощью ривароксабана, оценивается качество жизни и приверженность терапии. В ретроспективном исследовании The Mayo Clinic Thrombophilia database продемонстрирована сопоставимая эффективность ривароксабана и НМГ, а в исследованиях US claims analysis и US Humana database отмечено снижение числа рецидивов тромбоэмболических осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с НМГ при одинаковой частоте больших кровотечений. В субанализе проспективного исследования XALIA показан благоприятный профиль эффективности и безопасности при терапии ривароксабаном у онкологических больных, т.е. результаты подтверждены данными реальной практики.

Заключение. Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза и Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США в 2018 г. рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Ривароксабан может быть рассмотрен как альтернатива низкомолекулярным гепаринам для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247

Review

Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice

Oksana V. Somonova[✉], Anna L. Elizarova, Valentina N. Blindar, Marina B. Dobrovolskaya, Yulia A. Nesterova, Natalia N. Borisenko, Ustin A. Korniyushenko, Tatiana V. Davidova

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation

[✉]somonova@mail.ru

Abstract

Aim. To highlight the modern treatment and secondary prevention of recurrent thrombotic complications in patients with cancer.

Materials and methods. We studied 40 scientific sources published in the Russian and foreign press in the period of 1997 to 2018.

Results. Oncology patients are at higher risk of thrombotic complications which can worsen outcomes of antitumor treatment and occupy one of the leading places among causes of death. Low molecular weight heparins (LMWHs) are the drugs of first choice for the treatment of cancer-associated thrombosis. Taking into account the complexity of LMWH application, many patients stop receiving the recommended therapy and are switching to oral anticoagulants. For instance, according to the GARFIELD-AF prospective registry direct oral anticoagulants (DOACs) are used in 25% of cancer patients. The most promising drug in this group is rivaroxaban (Xarelto). Multiple studies are currently undergoing in the framework of CALLISTO Program, designed to study various issues of managing patients with cancer-associated thrombosis: primary and secondary prevention of thrombosis using rivaroxaban, to study quality of life and the treat-

tment adherence. In the Mayo Clinic Thrombophilia database retrospective study was demonstrated comparable efficacy of rivaroxaban and LMWH and in the studies US claims analysis and US Humana database were noted the reduction of recurrences of thromboembolic complications on using rivaroxaban treatment in comparison with LMWH on the same frequency of severe bleeding. In subanalysis of the prospective XALIA study was showed a favorable profile of efficacy and safety of rivaroxaban therapy in cancer patients, so the results proved the results of real practice.

Conclusion. In 2018 the results of submitted studies helped several international societies, such as International Society on Thrombosis and Hemostasis and The National Comprehensive Cancer Network, to recommend rivaroxaban as one of the treatment options for patients with cancer-associated thrombosis with low risk of bleeding and no drug-drug interactions with current systemic therapy. Rivaroxaban can be considered as an alternative to low molecular weight heparins for treatment and secondary prevention of thrombosis in cancer patients.

Key words: oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, direct oral anticoagulants.

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных со злокачественными новообразованиями [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые агрессивные опухоли могут повышать риск тромбоза в 40–60 раз [3, 4]. Так, на аутопсии признаки тромботических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; ТЭЛА являлась причиной смерти у 15% больных, а у 43% пациентов – фоном для других смертельных осложнений [5]. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 6]. По данным H.Sorenson и соавт. (2000 г.), годовая выживаемость онкологических больных при появлении у них тромбозов вен составляет 12%, тогда как у пациентов без развития тромбоза глубоких вен – 36% [7, 8].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [9].

Хотя связь между тромбозом и раком была установлена еще в XIX в., механизмы тромбообразования у онкологических пациентов все еще полностью не раскрыты. Тромбоз у онкологического больного рассматривается многими исследователями как многофакторный процесс, основанный на триаде Р.Вирхова (1846–1856 гг.), включающей: повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных со злокачественными новообразованиями.

Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор, тканевой фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Высвобожденные цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [10, 11]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [12]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [13]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания

крови. Современные исследования свидетельствуют, что существует тесная взаимосвязь между биологией опухоли и риском развития венозных тромботических осложнений, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухоли и низкой выживаемости онкологических пациентов [14, 15].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных с разными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличены содержание фибрин-мономеров и концентрация D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза, уровень фактора Виллебранда. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [16].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозных тромботических осложнений под руководством профессора Куртос Nicolaidas показал, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей после операции, при этом большинство тромбозов протекает бессимптомно [17, 18]. Следовательно, хирургическое вмешательство является независимым фактором риска развития тромботических осложнений.

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромботических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании разных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Метаанализ с включением более 9 тыс. онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромботических осложнений, а применение бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуля-

Таблица 1. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных
Table 1. Clinical guidelines for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients

Название рекомендаций	Информация
ACCP, 2016 г.	Первые 3 мес предпочтение НМГ перед варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном (2С)
Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis (UK), 2015 г.	Первые 6 мес – НМГ (1А) Альтернатива – варфарин или другие антикоагулянты (1А)
Российские флебологические рекомендации, 2015 г.	Первые 3–6 мес НМГ, с дальнейшим продлением на неопределенно долгий срок или до излечения онкологического заболевания (1В)

Таблица 2. Исследования по изучению эффективности и безопасности ривароксабана для лечения онкоассоциированных тромбозов
Table 2. The study on the efficacy and safety of rivaroxaban for the treatment of cancer-associated venous thrombosis

Исследование	Тип исследования	Препарат	n	Рецидивы венозных тромбозэмболических осложнений, %	Большие кровотечения, %	Смертность, %
XALIA*	Проспективное наблюдательное исследование	Ривароксабан	146	3,4	1,4	4,8
		НМГ	223	4,5	3,6	24,7
The Mayo Clinic Thrombophilia database	Ретроспективное исследование	Ривароксабан	135	2,8	2,2	30**
		НМГ	121	1,7	5,8	41**
US Claims Analysis	Ретроспективный анализ	Ривароксабан	3370	8,7**	4,4	NR
		НМГ	4313	11,7**	4,9	NR
US Humana database	Ретроспективный анализ	Ривароксабан	707	16,5**	NR	NR
		НМГ	660	22,2**	NR	NR

*Пациенты получали терапию ривароксабаном сразу или гепарином или фондапаринуксом в течение 48 ч до перехода на терапию ривароксабаном. **p<0,05.

торами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [15]. Наиболее точно частота венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭ) во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18% [19–22].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – интерлейкина-6 и интерлейкина-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [21, 22].

Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия является еще одним независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбозэмболических осложнений. Тромбозэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных?

Согласно Международным клиническим рекомендациям (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) и Российским флебологическим рекомендациям (2015 г.) для лечения и вторичной профилактики тромбозэмболических осложнений у пациентов с онкологической патологией необходима терапия низкомолекулярными гепаринами – НМГ (табл. 1).

При этом длительность лечения рак-ассоциированного тромбоза должна составлять 3–6 мес, до тех пор, пока больной получает активное противоопухолевое лечение или

действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [17, 23, 24].

В исследовании CLOT было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или ТЭЛА у онкологических больных (n=676), получавших НМГ (дабигепарин), достоверно ниже (8%) по сравнению с последовательной терапией дальтепарин + антагонисты витамина К (АВК) – 15,8% (относительный риск – ОР 52%; 95% доверительный интервал – ДИ) [25]. Согласно рекомендациям ACCP (2016 г.) для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия НМГ [23]. В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с АВК значительно снижает частоту рецидива ВТЭ – на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ) без увеличения риска кровотечений [26].

Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и АВК ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. НМГ требуют инъекционного введения, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. АВК имеют узкое терапевтическое окно, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Ретроспективный анализ базы данных с включением 52 911 человек показал, что 50% амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28% этих пациентов затем переключаются на другой антикоагулянт; 40% получают НМГ, из которых впоследствии 44% пациентов переключаются на другой антикоагулянт [27].

В последние годы активно применяются пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом – из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

По данным проспективного регистра GARFIELD-VTE (2017 г.) ПОАК назначаются 25% онкологических больных [28].

Таблица 3. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных
Table 3. Clinical guidelines for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients

Название рекомендаций	Информация
Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH), 2018 г.	Решение о выборе антикоагулянтной терапии должно проводиться совместно с пациентом. ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) рекомендованы в качестве препарата выбора у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбоемболическими осложнениями при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. НМГ являются приемлемой альтернативой У пациентов высокого риска препаратами выбора являются НМГ. При невозможности применения НМГ (отказ пациента) и при отсутствии лекарственного взаимодействия – ривароксабан и эдоксабан могут быть приемлемой альтернативой
Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (NCCN), 2018 г.	Ривароксабан и эдоксабан могут быть рекомендованы для лечения онкоассоциированных тромбозов в качестве одного из возможных вариантов

Наиболее перспективными препаратами в этой группе являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности, ривароксабан (Ксарелто).

К настоящему времени проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе – и у онкологических больных.

Наиболее интересными представляются исследования EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, в которых изучался ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и ТЭЛА [30–32]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1; часть из них получали ривароксабан (15 мг 2 раза в день 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день продолжительностью 3, 6 или 12 мес); пациенты другой группы получали так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в день) 5 или более дней, затем непрямые антикоагулянты под контролем международного нормализованного отношения (N=2-3). В исследование были включены более 8 тыс. пациентов, в том числе и онкологические больные (n=655). При включении в исследование было выявлено 3 группы онкологических больных:

- 1-я группа имела онкологическое заболевание в анамнезе;
- у пациентов 2-й группы выявлено онкологическое заболевание при включении, т.е. наличие активного рака исходно (менее 6 мес) или его рецидива или метастазирования (n=462);
- у больных 3-й группы установлен активный рак во время исследования (новый диагноз рака); n=193.

Число онкологических пациентов было примерно таким же, как в вышеуказанном исследовании CLOT с дальтепаринном. По результатам субанализа исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE у онкологических пациентов были получены следующие результаты: ривароксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность со стандартной терапией (ОР 0,67, 95% ДИ) при снижении на 58% риска больших кровотечений (ОР 0,42, 95% ДИ). Кроме того, у пациентов с активным онкологическим заболеванием и нарушением функции почек применение ривароксабана не увеличивало риск развития кровотечений [29–31].

Ретроспективный анализ базы данных US Humana Database показал, что пациенты со злокачественными новообразованиями, принимающие ривароксабан, чаще продолжают назначенную терапию, чем пациенты, получающие НМГ [32]. Согласно анализу базы данных Truven Health Analytics MarketScan databases с включением 12 457 пациентов с активным раком лечение тромбозов с помощью ривароксабана было связано со значительно меньшим числом рецидивов ВТЭ, чем НМГ и варфарина; при этом число больших кровотечений было одинаково [33].

В настоящее время проводится ряд исследований в рамках программы CALLISTO, направленных на изучение разных вопросов ведения пациентов с онкоассоциированными тромбозами: первичная и вторичная профилактика тромбозов с помощью ривароксабана, оцениваются качество жизни и приверженность терапии [34–36]. В наблюдательных исследованиях (табл. 2) оценивались эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с НМГ. В ретроспективном исследовании The Mayo Clinic Thrombophilia database была продемонстрирована сопоставимая эффективность ривароксабана и НМГ, а в исследованиях US Claims Analysis и US Humana Database отмечено снижение числа рецидивов тромбоемболических осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с НМГ при сопоставимой частоте больших кровотечений. В субанализе проспективного наблюдательного исследования XALIA был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности при терапии ривароксабаном у онкологических больных, таким образом, результаты были подтверждены данными реальной практики [36].

В июле 2018 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого пилотного исследования III фазы Select-D [37], в котором проводилось изучение ривароксабана и дальтепарина для лечения тромбоемболических осложнений у 406 пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4%), чем частота рецидивов у пациентов, получавших дальтепарин, – 11% (ОР 0,43, 95% ДИ). При этом наблюдались сопоставимая частота больших кровотечений (6 и 4% соответственно; ОР 1,83, 95% ДИ) и отсутствие статистически значимой разницы в общей выживаемости. Общая выживаемость составила в группе ривароксабана 75% (69–81%) и в группе дальтепарина – 70% (63–76%).

Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) и Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), в 2018 г. рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией (табл. 3) [38, 39].

Таким образом, ривароксабан может рассматриваться в качестве альтернативы НМГ для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Обзор подготовлен к публикации при участии фармацевтической компании «Байер». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании.

Литература/References

1. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 316–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346x
2. Barsam SJ, Patel R, Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013; 161 (Iss. 6): 764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314

3. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22 (1): 9–23. DOI: 0.1016/j.beba.2008.12.001
4. Shaib W, Deng Y, Zilberman D et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30 (10): 4261–4.
5. Kakkar AK, Haas S, Walsb D et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl.): 0c1732. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.95
6. Ogren M, Bergqvist D, Wablander K et al. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 541–5. DOI: 10.1160/TH05-10-0694
7. Liebman HA. Cancer prognosis in patients with venous thromboembolism (VTE) and patients with clinical and laboratory biomarkers predictive of VTE risk. *Thromb Res*; 2018; 164 (Suppl. 1): S19–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.040.
8. Sorensen HT, Mellemejaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
9. Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S7–S11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024
10. Magnus N, D'Asti E, Meehan B et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl. 2): S1–S9. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50001-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50001-1)
11. Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S54–S61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017
12. Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S48–S52. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049
13. Nazari PMS, Riedy J, Pabinger I, Cibian Ay. The role of pododlanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S34–S39. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.020
14. Ten CH, Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007; 36: 122–30. DOI: 10.1159/000175150
15. Agnelii G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl. 2): S17–S20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
16. Сомонова О.В. Диагностика нарушений гемостаза и принципы их коррекции при тромботических осложнениях в онкологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Somonova O.V. Diagnostika narushenii gemostaza i printsipy ikh korrektsii pri tromboticheskikh oslozheniiakh v onkologii. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Флебология. 2015; 9 (4; Вып. 2): 2–52. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 9 (4; Вып. 2): 2–52 (in Russian).]
18. Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 135 (5): 777–81. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.02.024
19. Mandala M, Tondini C. Adjuvant therapy in breast cancer and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012; 130: S66–S70. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0261
20. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 133–6.
21. Goodnough L, Saito A, Manni A. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with five-drug chemotherapy regimen: a study of 150 patients. *Cancer* 1984; 78: 133–6. DOI: 10.4061/2011/394740
22. Otten HM, Matbijnssen J, Ten CH et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Inter Med* 2004; 164: P190–4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190
23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016; 149 (2): 315–52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
24. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 170 (Issue 5): 640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556
25. Lee AY, Levine MN, Baker MD et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
26. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S172–S177. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019
27. Kborana AA, Yannicelli D, McGrae KR et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016; 14: 51–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
28. Weitz J et al. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT. Results from Garfield VTE registry. Poster PB 460 presented at ISTH 2017.
29. Prints MH, Lensing AW, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21–31. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-21>
30. Prints MH, Lensing AWA, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1: e37–e46. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3
31. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
32. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1116–20. DOI: 10.1111/jth.12605
33. Kborana AA, McCrae K, Milentijevic D et al. VTE recurrence and safety of anticoagulants among patients with cancer treated for venous thromboembolism. *Blood* 2017; 130: 4631.
34. McBane RD et al. presented at ACC 2016, abstract 1243M-05. DOI: 10.7899/JCE-13-14
35. Kborana AA et al. presented at ASH 2017, abstract 4631.
36. Ageno W, Mantovany LG, Haas S et al. Subgroup analysis of patients with cancer in XALLA: a noninterventional study of rivaroxaban versus standard anticoagulation for VTE. *TH Open* 2017; 1 (1e): e33–e42. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603924>
37. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36 (20): 2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
38. Kborana AA, Noble S, Lee AY et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219
39. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D et al. NCCN Guidelines Insights. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. Featured updates to the NCCN Guidelines. *J. of the National Comprehensive cancer network*. 2018; 16(11): 1289–303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084

Информация об авторах / Information about the authors

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: somonova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

Елизарова Анна Львовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Блиндарь Валентина Николаевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Добровольская Марина Борисовна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Нестерова Юлия Александровна – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Борисенко Наталья Николаевна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Корнюшенко Устин Александрович – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Давыдова Татьяна Владимировна – зав. лаб. клинико-диагностической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Oksana V. Somonova – MD, Ph.D., Leading Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: somonova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

Anna L. Elizarova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Valentina N. Blindar – Ph.D biology, Leading Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Marina B. Dobrovolskaya – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Yulia A. Nesterova – Research Assistant, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalia N. Borisenko – Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Ustin A. Korniyushenko – Research Assistant, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana V. Davidova – Head of Clinical Laboratory Diagnostics. N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

MA-XAR-RU-0065-1