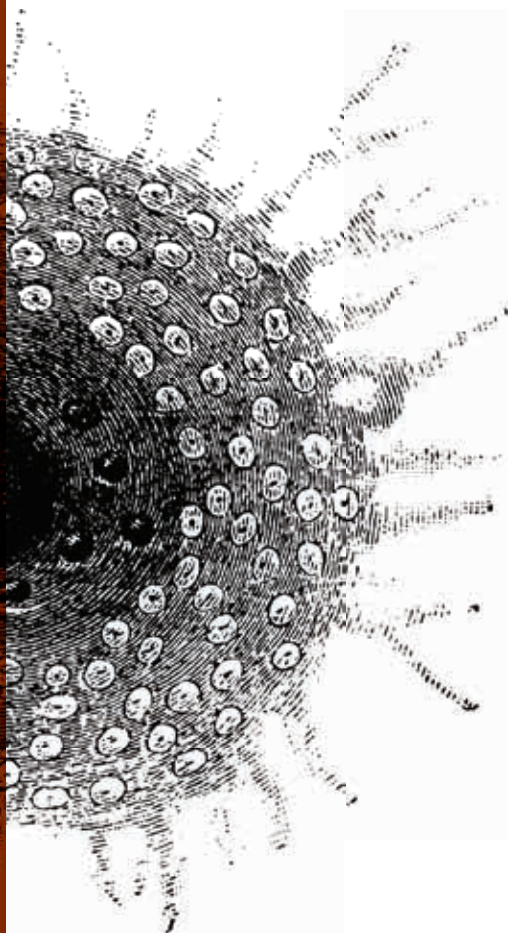


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **2** **ТОМ 17**
2021



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №1

Роль энтерального питания в улучшении нутритивного статуса больных раком желудка и снижении количества послеоперационных осложнений

30

Актуальные схемы лечения уротелиального рака анти-PD-1-ингибиторами иммунных контрольных точек

68

Возможности таргетной терапии в увеличении продолжительности и качества жизни больных метастатической меланомой кожи

74



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Несмотря на эпидемию новой коронавирусной инфекции, каждый из нас продолжает заниматься своим делом — тщательно, настойчиво, хладнокровно, прекрасно зная, что он обязан выполнить задачу по снижению онкологической смертности, которая была поставлена Президентом РФ Владимиром Владимировичем Путиным.

*Беляев Алексей Михайлович, профессор,
директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова*

**VII Петербургский международный онкологический форум
«Белые ночи 2021»**

Больше чем онкология

220 часов
уникального научного
контента в прямом эфире

Сутки
в режиме
«живой хирургии»

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 2.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 2.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Oncology, Hematology & Radiology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Ретроспективные исследования

А.И. ЦЕЛУЙКО, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. КУДАЙБЕРГЕНОВА, А.С. АРТЕМЬЕВА,
В.О. СМIRНОВА, В.С. АПОЛЛОНОВА, Р.В. ДОНСКИХ
Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета
при раке молочной железы 6

А.В. ЗЮЗЮКИНА, Р.А. ЗУКОВ
Оценка гематологической токсичности эрибулина
при метастатическом раке молочной железы 16

Клиническая эффективность

В.В. ВЯЗЬМИН, Н.Ю. ШУМИЛИНА, Р.А. ЗУКОВ
Оптимизация критериев отбора и оценки
эффективности терапии радием-223 у больных раком
предстательной железы 22

Клинические исследования

Е.А. ГОРБУНОВА, Г.Н. ФИЛЬКИН, Н.Н. МЕДВЕДЕВА,
Р.А. ЗУКОВ
Влияние энтерального питания на клиническое течение
послеоперационного периода у больных раком желудка 30

Д.В. ЧЕРНЯЕВ, Е.В. СЛЕПОВ, А.В. МАЗАЕВ,
И.П. САФОНЦЕВ, Р.А. ЗУКОВ
Интегративные модели оценки риска развития рецидива
немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 38

Р.А. ЗУКОВ, Е.В. СЛЕПОВ, Ю.В. КОЗИНА,
Л.М. КУРТАСОВА, П.И. СКОПИН, А.А. ИВАШИН
Возможность управления показателями клеточного
иммунитета у больных раком мочевого пузыря
на фоне радиотерапии 44

Обзор

Ю.В. КОЗИНА, Р.А. ЗУКОВ, Е.В. СЛЕПОВ, Е.В. КОЗИНА
Роль радиопротекторов и иммунотропов
в профилактике лучевых реакций и осложнений 50

Е.В. СЛЕПОВ, Е.Е. БАШМАКОВА, Н.С. ПАНАМАРЕВ,
Л.А. ФРАНК, Р.А. ЗУКОВ
Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики
и лечения злокачественных новообразований 58

Эпидемиологические исследования

Р.А. ЗУКОВ, А.А. МОДЕСТОВ, И.П. САФОНЦЕВ,
М.П. КЛИМЕНОК, Е.В. СЛЕПОВ
Анализ заболеваемости злокачественными
новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг. 64

Клиническая практика

Р.А. ЗУКОВ, Д.В. ЧЕРНЯЕВ
Современные возможности анти-PD-1-терапии
при распространенном уротелиальном раке 68

Е.Н. ЕРЕМИНА, Д.В. ГАВРИЛЮК, Р.А. ЗУКОВ
Длительная комбинированная таргетная терапия
метастатической меланомы кожи 74

А.В. ЗЮЗЮКИНА, И.П. САФОНЦЕВ, Р.А. ЗУКОВ
Мутация PIK3CA как причина стремительного
прогрессирования рака молочной железы 80

А.З. ИСЯНГУЛОВА, Р.Ш. ХАСАНОВ
Низкодифференцированный нейроэндокринный рак
поджелудочной железы 86

Contents

Retrospective Studies

A.I. TSELUIKO, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. KUDAYBERGENOVA, A.S. ARTEMYEVA,
V.O. SMIRNOVA, V.S. APOLLONOVA, R.V. DONSKIKH
Some Aspects of Antitumor Immunity
in Breast Cancer

A.V. ZYUZYUKINA, R.A. ZUKOV
Evaluation of Hematological Toxicity of Eribulin
in Metastatic Breast Cancer

Clinical Efficacy

V.V. VYAZMIN, N.Yu. SHUMILINA, R.A. ZUKOV
Optimization of Selection Criteria
and Evaluation of Radium-223 Therapy Effectiveness in Patients
with Prostate Cancer

Clinical Studies

Ye.A. GORBUNOVA, G.N. FILKIN, N.N. MEDVEDEVA,
R.A. ZUKOV
The Effect of Enteral Nutrition on the Clinical Course
of the Postoperative Period in Patients with Gastric Cancer

D.V. CHERNYAEV, Ye.V. SLEPOV, A.V. MAZAYEV,
I.P. SAFONTSEV, R.A. ZUKOV
Assessing the Recurrence Risk of Non-Muscle-Invasive
Bladder Cancer by Integrative Models

R.A. ZUKOV, Ye.V. SLEPOV, Yu.V. KOZINA,
L.M. KURTASOVA, P.I. SKOPIN, A.A. IVASHIN
Management of Cell Immunity Parameters
in Patients with Bladder Cancer
After Radiotherapy

Review

Yu.V. KOZINA, R.A. ZUKOV, Ye.V. SLEPOV, Ye.V. KOZINA
The Role of Radioprotectors and Immunotropes
in the Prevention of Radiation Reactions and Complications

Ye.V. SLEPOV, Ye.Ye. BASHMAKOVA, N.S. PANAMAREV,
L.A. FRANK, R.A. ZUKOV
The Survivin Protein as Novel Anti-Cancer Diagnosis
and Treatment Marker

Epidemiological Studies

R.A. ZUKOV, A.A. MODESTOV, I.P. SAFONTSEV,
M.P. KLIMENOK, Ye.V. SLEPOV
Analysis of Malignant Neoplasms Incidence
in the Krasnoyarsky Area for 2010–2019 Years

Clinical Practice

R.A. ZUKOV, D.V. CHERNYAEV
Modern Possibilities of Anti-PD-1 Therapy
in the Advanced Urothelial Cancer

Ye.N. YEREMINA, D.V. GAVRILYUK, R.A. ZUKOV
Long-Term Combination Targeted Therapy
for Metastatic Skin Melanoma

A.V. ZYUZYUKINA, I.P. SAFONTSEV, R.A. ZUKOV
PIK3CA Mutations as a Cause of Rapid Progression
of Breast Cancer

A.Z. ISYANGULOVA, R.Sh. KHASANOV
Low-Grade Neuroendocrine
Pancreatic Cancer

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЭ МЕДИ Экспо



Реклама

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы

А.И. Целуйко, В.Ф. Семиглазов, д.м.н., проф., А.Г. Кудайбергенова, к.м.н.,
А.С. Артемьева, к.м.н., В.О. Смирнова, к.м.н., В.С. Аполлонова,
Р.В. Донских, к.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Игоревич Целуйко, tselalex@rambler.ru

Для цитирования: Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-6-14

Планирование лечения рака молочной железы (РМЖ) основано на стандартных принципах. Учитываются возраст пациента, стадия опухоли cTNM, ее молекулярный подтип (исходя из иммуногистохимического определения рецепторов ER, PR, HER2, Ki-67 и степени злокачественности G). В последние годы увеличилось количество исследований, посвященных иммунологии и иммунотерапии РМЖ, но в них фактически не оценивался иммунологический статус при планировании лечения РМЖ (даже на международном уровне – ASCO, ESMO, EBCC, St. Gallen). Основные направления иммунологических исследований касаются прогностического и предиктивного значения иммунологического ответа с точки зрения патоморфологии и общей иммунологии, включая инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs CD3, CD4, CD8) и их количественное соотношение и корреляцию с регуляторными генами (PD-1, PD-L1, FOXP3).

Появляется все больше сообщений о встречаемости и абсолютном количестве TILs при различных фенотипах РМЖ. Имеются сообщения о непосредственных и трехлетних результатах анти-PD-L1-иммунотерапии в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим и местнораспространенным трижды негативным и HER2-позитивным РМЖ, а также при неоадьювантной терапии этих опухолей.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова в 2018–2020 гг. было проведено исследование «Изучение основных механизмов противоопухолевого иммунитета при РМЖ». Фрагменты исследования представлены в статье.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs), регуляторные гены (PD-1, PD-L1, FOXP3), прогноз, выживаемость

Введение

На примере различных типов солидных опухолей показано значение лимфоцитарной инфильтрации в прогнозировании прогрессирования заболевания [1–3]. Она особенно заметна при раке толстой и прямой кишки, а также раке яичников, когда присутствие опухоли-инфильтрирующих Т-клеток связано с уменьшением частоты

рецидивов и более продолжительной выживаемостью. Кроме того, модуляция Т-клеточного ответа продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с солидными опухолями, а туморцидный эффект трастузумаба напрямую зависел от иммунного ответа при раке молочной железы (РМЖ). Некоторые аспекты иммунологии РМЖ, в частности роль лимфо-

цитарной инфильтрации опухоли, начали изучать в Научно-исследовательском институте (НИИ) онкологии им. Н.Н. Петрова в 1967 г. Результаты этого исследования были опубликованы в 1970 г. [1, 2].

Будучи важным элементом адаптивной иммунной системы, цитотоксические Т-клетки (CD8+) могут стать потенциальным биомаркером иммунного ответа на



опухоль. В большинстве ранних исследований Т-клеток CD8+ у больных РМЖ сообщалось о связи с благоприятным исходом. Однако в других исследованиях это не подтвердилось. В отличие от Т-лимфоцитов Т-регуляторные лимфоциты (Treg) оказывают иммуносупрессивный эффект, уменьшая ответ на аутоантигены. В связи с этим в ходе научно-исследовательской работы предстояло решить следующие задачи:

- 1) в условиях неoadъювантной системной терапии оценить уровни иммунного ответа опухоли у пациентов с РМЖ (стадии IIA, IIB, IIIA) по данным трепанбиопсии и исследования операционного препарата;
- 2) изучить прогностическое значение Т-клеточной (CD8+, CD3+) лимфоцитарной инфильтрации опухоли и уровня Т-регуляторных (CD4+) лимфоцитов (Treg);
- 3) с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования проанализировать прогностическое и предиктивное значение экспрессии белков Forkhead Box Protein 3 (FOXP3), ингибиторов контрольных точек PD-1, PD-L1.

Материал и методы

Кроме клинической стадии РМЖ основным требованием при определении прогностических групп РМЖ для стратификации больных групп высокого и низкого риска, исходя из последних представлений (AJCC-8 (American Joint Committee on Cancer), 8-я классификация Американского объединенного онкологического комитета), является установление степени гистологической злокачественности и рецепторного статуса опухоли.

В результате исследования архивного материала канцер-регистра пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2009 г., в исследование включено 1240 пациентов. Распределение по стадиям было следующим:

- ✓ T1 – 668 пациентов, из них 47 (7,0%) имели метастазы в лимфатических узлах (T1a – 9, T1b – 17, T1c – 132, у оставшихся 511 разделение на подкатегории не проводилось);

- ✓ T2 – 560 пациентов, в том числе 58 (10,3%) с метастазами;

- ✓ T3 – 10 пациентов, в том числе 5 (50%) с метастазами;

- ✓ T4 – 2 пациента с метастазами в аксиллярных лимфоузлах.

Таким образом, РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах выявлен у 110 больных. Иными словами, согласно международной классификации TNM, у подавляющего большинства изученных пациентов (n = 1116 (90%)) выявлен ранний РМЖ.

Степень инфильтрации опухоли лимфоцитами определяли количественно, согласно рекомендациям International TILs Working Group 2014 [4]. Критерии оценки: группа А (слабое окрашивание) – 0–10% лимфоцитов в опухоли, группа В (умеренное окрашивание) – 11–59%, группа С (выраженное окрашивание) – 60–100%.

Всего TILs были оценены в 1172 случаях, в частности в 729 (62,2%) внутритуморозная инфильтрация лимфоцитами была слабой (А), в 272 (23,2%) – умеренной (В) и в 171 (14,6%) случае – выраженной (С) (рис. 1).

Распределение степени инфильтрации TILs по стадиям (категория Т) было следующим:

- ✓ T1 (оценено в 665 случаях) – 449 (67,5%) случаев – группа А, 129 (19,3%) случаев – группа В, 87 (13%) случаев – группа С;

- ✓ T2 (оценено в 498 случаях) – 276 (55,4%) случаев – группа А, 140 (28,1%) случаев – группа В, 82 (16,4%) случая – группа С;

- ✓ T3 (оценено в 9 случаях) – 4 случая – группа А, 3 случая – группа В, 2 случая – группа С.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова первоначально использовали визуальный полуколичественный метод определения статуса TILs: 0–10% позитивно окрашенных лимфоцитов – 0 баллов, до 50% – 2 балла, свыше 50% позитивно окрашенных лимфоцитов – 2 балла (то есть высокий уровень окрашивания). Этот метод наряду с другими применяется при оценке выживаемости.

Для более подробной характеристики иммунного статуса и соот-

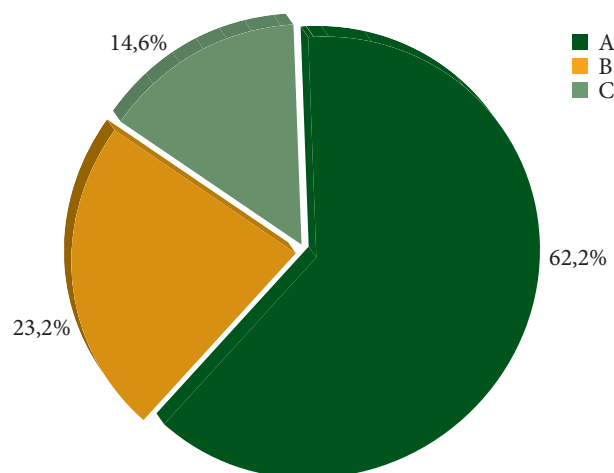


Рис. 1. Распределение степени инфильтрации TILs

ношения различных показателей проводится цифровой анализ изображений для каждого из исследуемых маркеров, включая процентное содержание CD3+, CD4+, CD8+-Т-лимфоцитов в строме опухоли по отношению к общей клеточности опухоли (перерасчет в мм²). Градация уровня CD3+-лимфоцитов представляется в трех группах: группа 1 – 0–5%, группа 2 – 5–20%, группа 3 – более 20%. Градация уровня CD4+-лимфоцитов представляется также в трех группах: группа 1 – 0–4%, группа 2 – 4–20%, группа 3 – более 20%. Уровень CD8+-лимфоцитов в строме опухоли также подразделяется на три группы: группа 1 – 0–2,5%, группа 2 – 2,5–10%, группа 3 – более 10%.

Оценка экспрессии иммунных «регуляторов» PD-L1 и FOXP3 представляется в двух группах: для PD-L1 группа 0 означает отсутствие экспрессии, определяемой методом ИГХ, группа 1 – наличие экспрессии. Для FOXP3 группа 0 означает любой уровень экспрессии, группа 1 – отсутствие экспрессии. Классификация подтипов РМЖ (трижды негативный РМЖ (тнРМЖ), HER2-позитивный и люминальный HER2-негативный) была основана на ИГХ-исследовании и гибридации *in situ* (для HER2 2+).

При реализации способа прогнозирования использовали автоматизированную обработку и анализ цифровых изображений исследуемых



Удельный вес CD3/CD4/CD8+-лимфоцитов в зависимости от размера опухоли (pT)

pT	CD3++, %	CD3+, n	CD4++, %	CD4+, n	CD8++, %	CD8+, n
1	7,83	146	7,75	336	5,42	269
2	8,98	131	7,87	289	4,87	274
3	7,33	3	7,22	6	7,20	4
4	2,34	1	4,90	2	1,86	1
Все группы	8,34	281	7,79	633	5,15	548

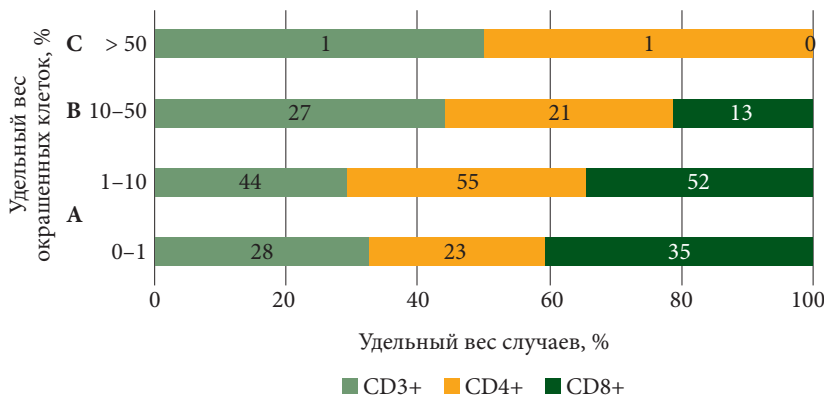


Рис. 2. Распределение CD3+/CD4+/CD8+-лимфоцитов на единицу площади опухоли

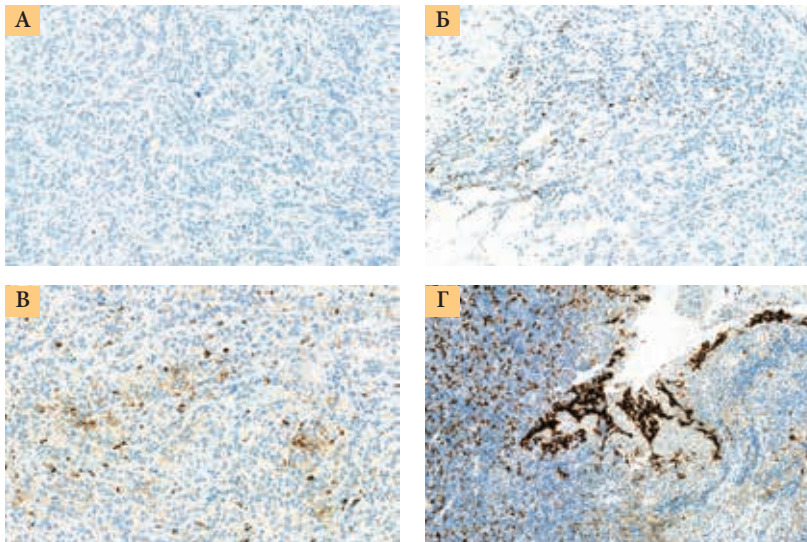


Рис. 3. ИГХ-окрашивание PD-L1: А – нет окрашивания, Б – окрашивание лимфоцитов, нет окрашивания в эпителиальных клетках опухоли, В – окрашивание эпителиальных клеток опухоли, Г – окрашивание в обоих компонентах опухоли

гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. Процедура определения прогностического параметра является практически оператор-независимой, что повышает точность и объективность способа. На указанный способ прогнозирования РМЖ получен патент № 2697709.

Результаты

Статус CD3/CD4/CD8+-Т-лимфоцитов изучен в 281, 633, 548 случаях соответственно. Средние значения удельного веса CD3/CD4/CD8+-лимфоцитов на единицу площади опухоли представлены в таблице и на рис. 2. Как видно из таблицы, достоверной связи

уровня инфильтрации CD3+, CD4+, CD8+ с размером опухоли категории pT не прослеживается ($p = 0,78$).

Поддавляющее большинство пациентов (около 80%) имели низкие и средние показатели инфильтрации опухоли CD8+ и CD3+-Т-лимфоцитами. Для оценки значимости иммунологических аспектов противоопухолевого ответа было изучено 638 случаев с регуляторными генами – PD, PD-L1 и FOXP3. В 281, 633, 548 случаях соответственно были также изучены маркеры Т-клеточного ответа CD3, CD4 (регуляторные лимфоциты) и CD8 (цитотоксические).

Проанализированы данные 638 пациентов с диагнозом инвазивного РМЖ. С помощью ИГХ-исследования для каждого больного определена экспрессия генов PD, PD-L1. Результаты ИГХ-окрашивания представлены на рис. 3.

Экспрессия белка PD-L1, который связывается с цитотоксическими лимфоцитами и блокирует их активность, является предметом пристального внимания. В нашем исследовании у 108 (8,7%) из 1240 больных выявлена экспрессия PD-L1. В 77 (71,2%) случаях одновременно обнаружена экспрессия CD8, в том числе в 50% случаев выраженная (более 50% от TILs).

Имеется достоверная связь ($p = 0,02$) увеличения частоты PD-L1+ опухолей с увеличением стадии заболевания. Среди исследуемых больных у 16,92% установлена экспрессия гена PD, PD-L1 в стромальных лимфоцитах, у 9,09% (58 пациентов) – экспрессия гена PD, PD-L1 в эпителиальных клетках опухоли. Анализ показал, что экспрессия гена PD, PD-L1 в эпителиальных клетках опухоли в 5% случаев от общего числа исследованных сопровождалась экспрессией гена PD, PD-L1 в лимфоцитах опухолевой стромы (рис. 4).

Экспрессия регуляторного гена PD-L1 при различных фенотипах РМЖ оценена у 333 пациентов. При люминальном подтипе А экспрессия PD-L1 выявлена лишь у 3 (1,5%) из 202 пациентов, у 199 (98,5%) тест оказался отрицательным.

При тнРМЖ экспрессия PD-L1 наблюдалась у 28 (29,5%) из 95 пациен-



тов, у 67 (70,5%) тест отрицательный. У больных HER2-положительным РМЖ экспрессия PD-L1 наблюдалась у 8 (18,2%) из 44 пациентов. У 36 (81,8%) PD-L1-тест отрицательный. Таким образом, экспрессия гена PD-L1 выявлена в 39 (11,7%) случаях из 333, реже (1,5%) при люминальном подтипе А, чаще (29,5%) при тнРМЖ (рис. 5).

Достоверно ($p < 0,05$) на уровень внутриопухолевых лимфоцитов во всех фракциях Т-клеточного ответа (CD3+, CD4+ (регуляторные лимфоциты) и CD8+ (цитотоксические)) влияет наличие экспрессии PD-L1 как на мембранах опухолевых клеток, так и на самих лимфоцитах (рис. 6).

Выживаемость и маркеры иммунологического ответа

Анализ показателей десятилетней выживаемости проведен у 1066 пациентов. В настоящее время известно, что биологическое поведение злокачественной опухоли, которое характеризует скорость ее роста, способность к инвазии и распространению, зависит от причин, связанных как с особенностями самой опухоли, так и с эффективностью или неэффективностью системных защитных механизмов, прежде всего иммунных. В связи с этим актуальным представляется поиск новых подходов к прогнозированию течения заболевания с помощью параметров, учитывающих качественный и количественный состав иммунокомпетентных клеток, в частности различных видов Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Используя высокопроизводительную систему тканевых матриц с одномоментным и однообразным исследованием панели маркеров, мы установили, что процентное содержание CD4+-Т-лимфоцитов в строме опухоли служит прогностическим признаком. При значении процентного содержания менее 20% прогноз можно расценивать как благоприятный. Другие типы оценок CD4+ не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания.

У 296 из исследуемых больных определено процентное содержа-

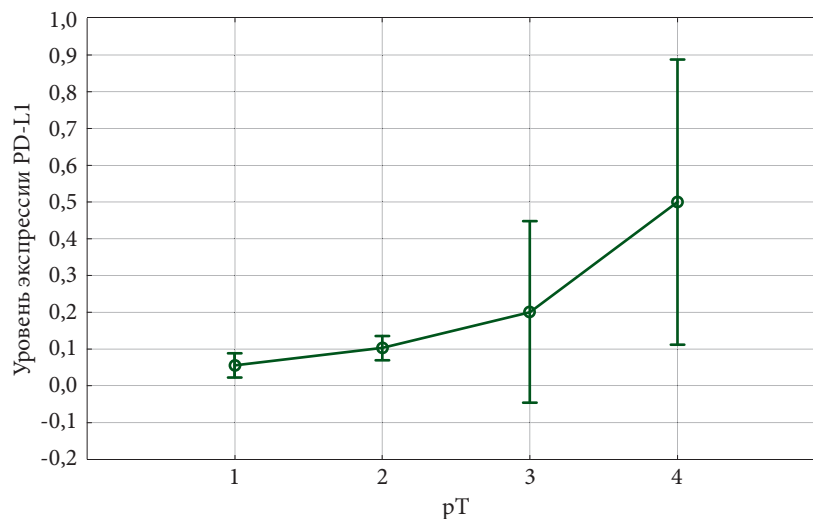


Рис. 4. Взаимосвязь между уровнем экспрессии PD-L1 и размером опухоли (pT)

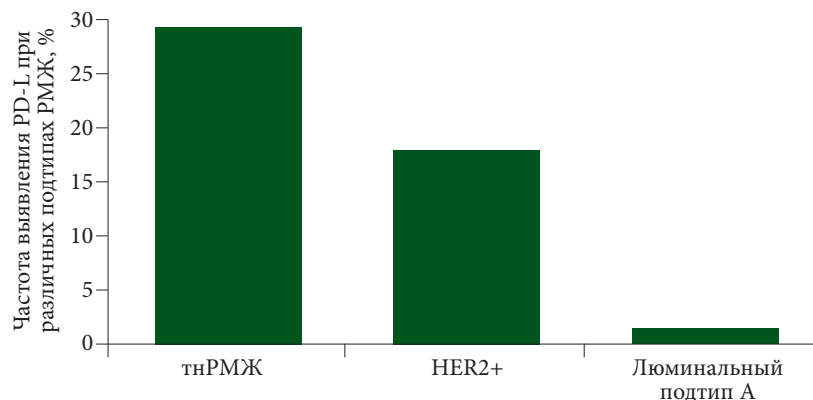


Рис. 5. Положительный тест PD-L1 при различных подтипах РМЖ

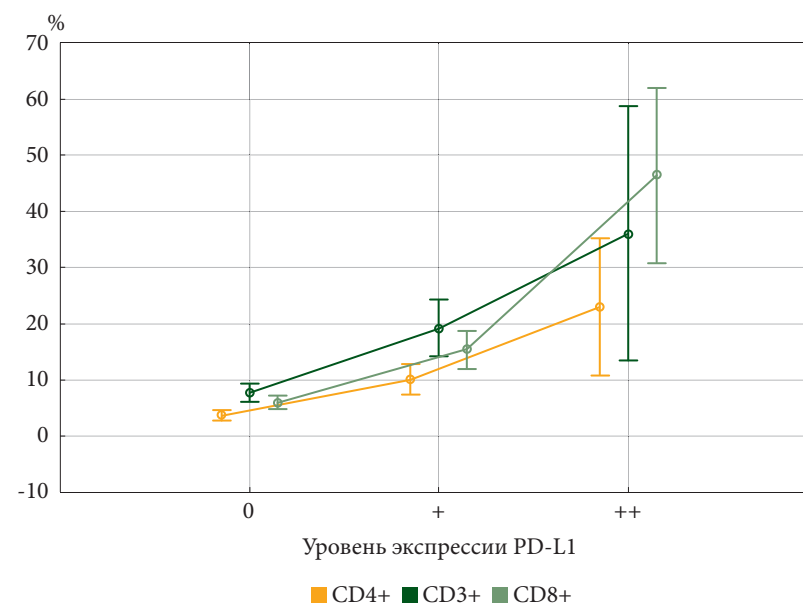


Рис. 6. Зависимость удельного веса CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов от уровня экспрессии PD-L1

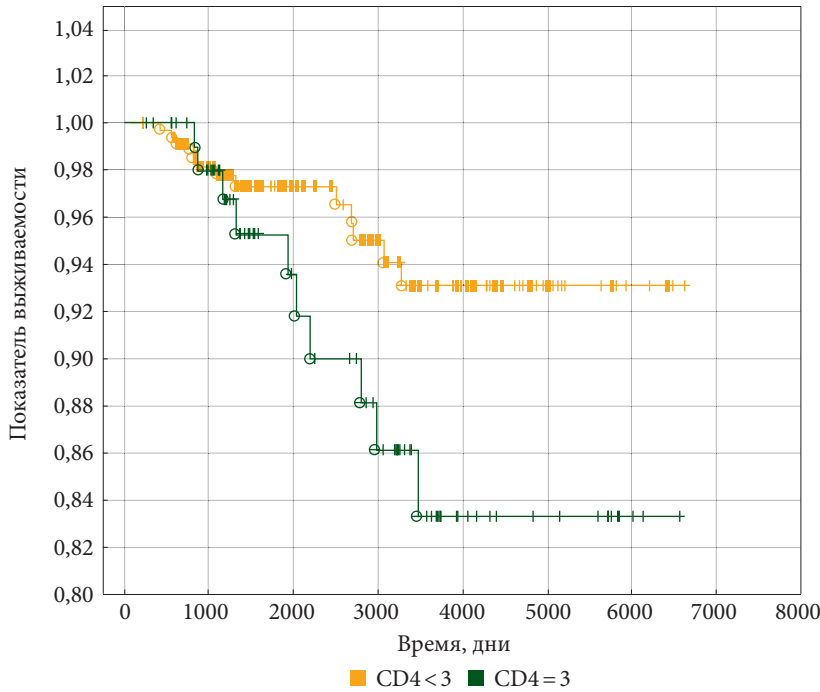


Рис. 7. Выживаемость в зависимости от уровня CD4+. Оценка уровня CD4+ T-лимфоцитов. Визуальный полуколичественный метод. Автоматизированная обработка цифровых изображений < 20%; > 20%

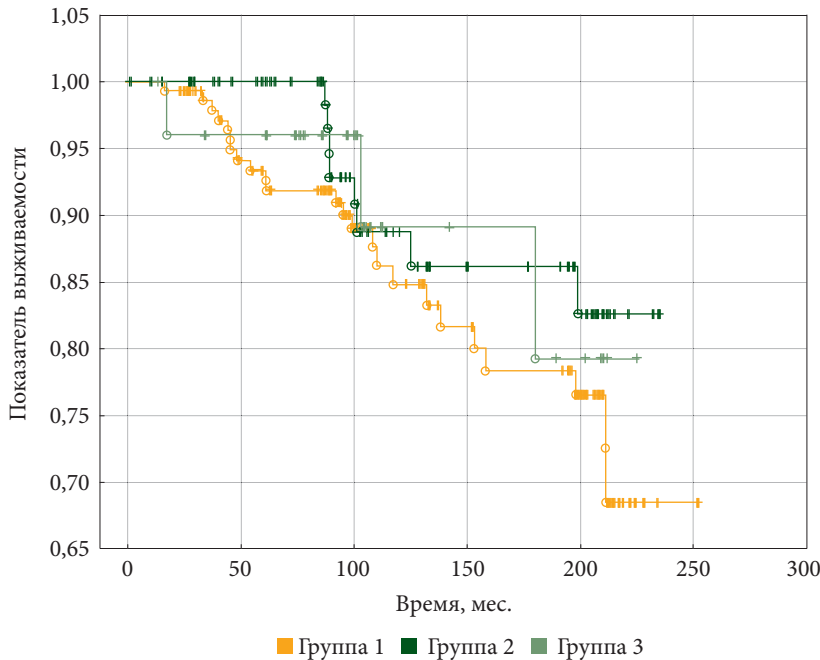


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня CD3+ лимфоцитов в строме опухоли (группа 1 – 0–5%, группа 2 – 5–20%, группа 3 > 20%)

ние CD4+ ≤ 20% (группы 1 и 2). Десятилетняя общая выживаемость в указанных группах достигла 93%. При РМЖ (стадии T1, T2, N0) такие группы считаются статистически

благоприятными. У 98 пациентов процентное содержание CD4+ превысило 50%. Десятилетняя общая выживаемость была достоверно ниже 82% (рис. 7).

Высокая степень (группа 3) лимфоидной инфильтрации, представленная CD3+, связана с более выраженной тенденцией к повышению безрецидивной выживаемости ($p = 0,06$) (рис. 8).

Лимфоидная инфильтрация, представленная CD8+, увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, особенно при высоком уровне (> 10%).

Экспрессия PD-L1 (влияние на выживаемость)

Нами был предпринят анализ как безрецидивной ($n = 122$), так и общей выживаемости ($n = 145$) (рис. 9).

Безрецидивная выживаемость была достоверно ($p = 0,0027$) выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 – 70 против 41%, расхождение кривых выживания по кривой Каплана – Майера ($p = 0,02$).

Общая выживаемость оказалась выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 – 75 против 50% ($p = 0,04$) (рис. 9).

В многоцентровом исследовании NeoTRIPaPDL1 с участием Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (результаты исследования были представлены на ESMO-2020) сравнивали эффективность неoadъювантной терапии, включавшей ингибитор контрольных точек PD-L1 атезолизумаб в комбинации с химиотерапией карбоплатином и наб-паклитакселом, и эффективность только химиотерапии при тНРМЖ [5]. При промежуточной репанбиопсии в первый день второго цикла терапии отсутствие опухолевых клеток регистрировалось у 28,8% больных, получавших атезолизумаб, и у 13,6% больных, получавших только химиотерапию карбоплатином и наб-паклитакселом.

Отсутствие опухолевых клеток при промежуточной биопсии можно считать предиктивным маркером достижения полного патоморфологического ответа (pCR) на неoadъювантную терапию.

В исследовании NeoTRIPaPDL1 достижение полного патоморфологического регресса (pCR) наблюдалось у 77,7% пациентов с отсутствием опухолевых клеток в промежуточной биопсии против 45,3% при их



наличии ($p=0,023$). Атезолизумаб «конвертировал» PD-L1-негативные опухоли, наблюдавшиеся у 45,4% больных, в позитивные у 74,6% пациентов. У тех, кто получал только неоадьювантную химиотерапию карбоплатином и наб-паклитакселом, выявлено снижение PD-L1-позитивности с 52,1 до 37,9% [5, 6]. Достижение полного патоморфологического регресса (pCR) на фоне применения атезолизумаба было наиболее высоким (86,9%) у пациентов «иммунообогащенной» группы (PD-L1-позитивные иммунные клетки (PD-L1-IC+) или со стромальными TILs либо интра-туморальными TILs по сравнению с пациентами той же группы, но получавшими только химиотерапию (72,0%; $p=0,02$) [7–12].

Прогностическое значение экспрессии FOXP3

Экспрессия FOXP3 (показатели выживаемости) представлена на рис. 10.

Инфильтрация FOXP3-регуляторных T-клеток в инвазивную опухоль ассоциируется с прогнозом и выживаемостью при многих опухолях. Прогностическое значение FOXP3-инфильтрирующих-опухоль лимфоцитов (TILs) при РМЖ остается противоречивым. FOXP3 TILs оценивали с помощью ИГХ-исследования на тканевых матрицах.

Проанализированы данные 620 больных инвазивным РМЖ. С помощью ИГХ-исследования в каждом случае определяли экспрессию гена FOXP3 (рис. 11).

Показано, что экспрессия регуляторного гена FOXP3 практически не изменяется при увеличении стадии заболевания, остается стабильной на всех стадиях – от pT1 до pT4 (рис. 12).

У 296 (47,74%) пациентов из 620 выявлена экспрессия FOXP3 в стромальных лимфоцитах, у 171 (27,5%) – в клетках опухоли. Только у 56 (9,03%) больных обнаружена ко-экспрессия гена FOXP3 как в опухоли, так и в окружающих ее стромальных лимфоцитах. Удельный вес CD3+, CD4+, CD8+ увеличивался по мере повышения уровня FOXP3 (рис. 13). Наибольший интерес вызывает оценка соотношения цитотокси-

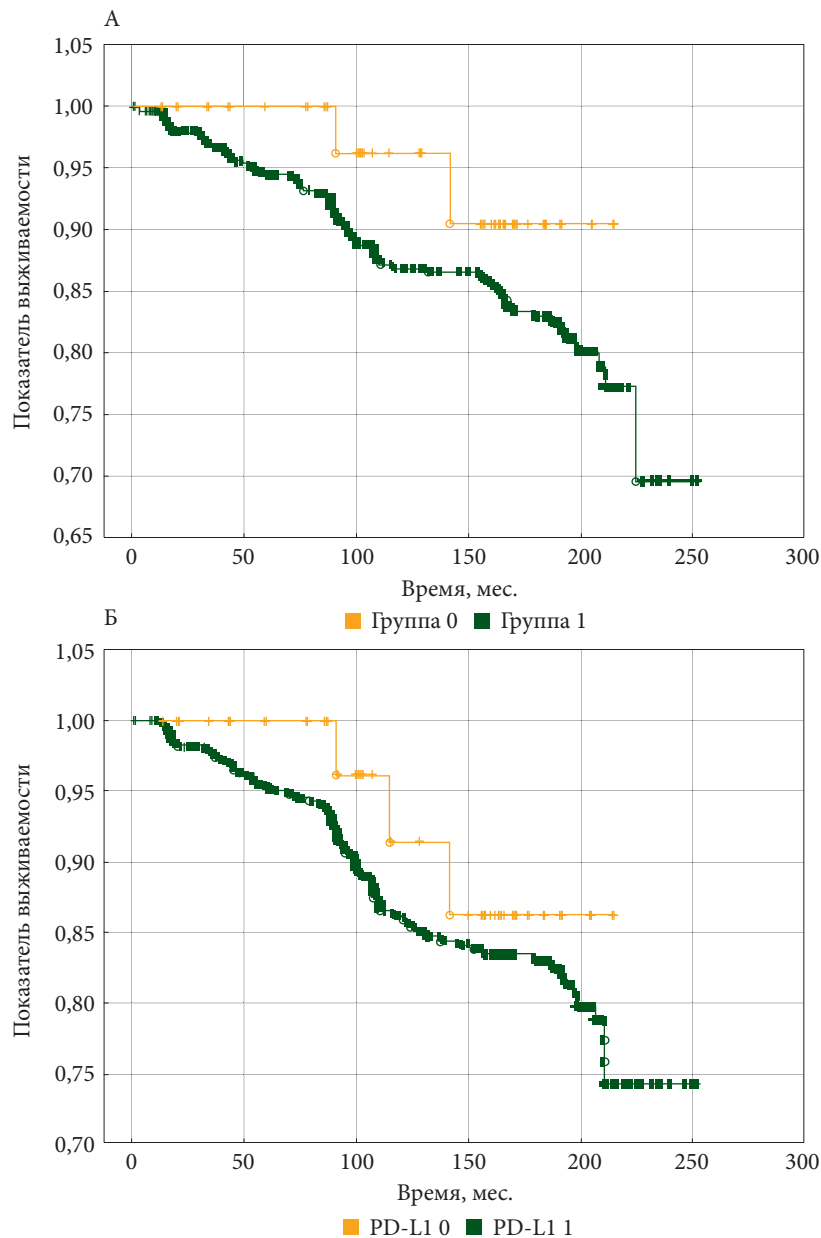


Рис. 9. Десятилетняя безрецидивная (А) и общая выживаемость (Б) в зависимости от экспрессии PD-L1 на эпителиальных опухолевых клетках (группа 0 – нет экспрессии, группа 1 – экспрессия в клетках опухоли и внутриопухолевых лимфоцитах)

ческих лимфоцитов CD8 и регуляторного гена FOXP3. В нашем исследовании CD8+-лимфоциты выявлены в 201 (67,9%) из 296 FOXP3-позитивных случаев. Полученное соотношение 201:296 (0,68) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Одновременная экспрессия регуляторных генов PD, PD-L1 и FOXP3 обнаружена у 66 (11,6%) из 569 больных.

Оказалось, что наличие экспрессии FOXP3 при ER+ РМЖ на внутри-

опухолевых лимфоцитах достоверно связано с более низким показателем общей выживаемости ($p=0,06$). Анализ литературы также показывает, что FOXP3 служит маркером неблагоприятного прогноза исхода заболевания, особенно в группе ER+ карцином, и фактором благоприятного прогноза в группе HER2+/ER-. Как показано на рис. 14, при ко-экспрессии CD8+ и FOXP3 у пациентов с ER+/HER2+ РМЖ наблюдаются более низкие показатели десятилет-

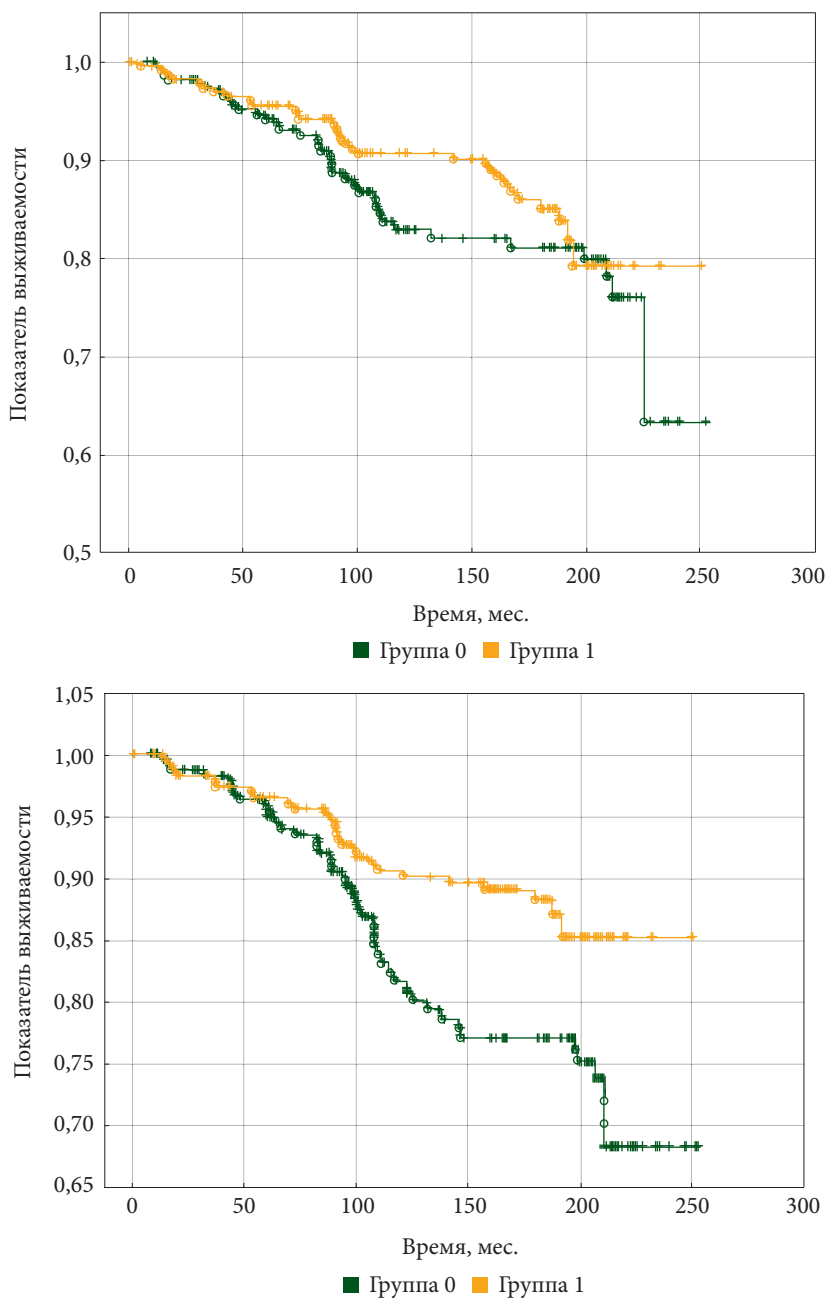


Рис. 10. Кривые безрецидивной выживаемости (Каплана – Майера) в зависимости от экспрессии FOXP3 на внутриопухолевых лимфоцитах (группа 0 – экспрессия в любом количестве клеток, группа 1 – нет экспрессии)

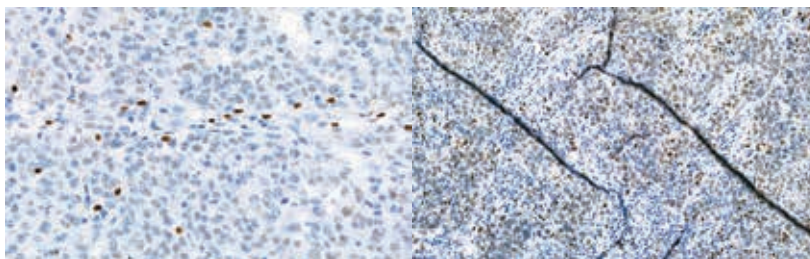


Рис. 11. ИГХ-исследование экспрессии гена FOXP3

ней общей выживаемости (80 против 92% по сравнению с группой без ко-экспрессии; $p = 0,048$).

При многовариантном анализе показателей выживаемости высокий уровень FOXP3 TILs достоверно ассоциировался с низкой выживаемостью при ER+ РМЖ с отсутствием CD8+-Т-клеточного инфильтрата (относительный риск 1,3). Однако при ER-негативных опухолях FOXP3 TILs отмечалась тенденция к улучшению выживаемости в HER2+/ER-подгруппе, особенно с высоким уровнем (> 20%) CD8+-Т-клеточного инфильтрата. FOXP3-регуляторные TILs являются отягчающим прогностическим индикатором при HER2+/ER+ РМЖ, но благоприятным прогностическим фактором при HER2+/ER-подтипе РМЖ. Таким образом, прогностическая ценность FOXP3 TILs зависит от экспрессии и статуса ER и HER2 и инфильтрации CD8+-Т-клетками.

Обсуждение результатов

Использование в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs) позволяет понять биологию тнРМЖ и HER2-позитивного РМЖ.

Были получены высокие результаты в исследовании пациентов с тнРМЖ и оценкой соотношения CD8/FOXP3 на исходном уровне и в резидуальной опухоли. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составил 72% у пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 и 40% – у пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3 ($p = 0,009$) [13].

В нашем исследовании при высоком соотношении (> 2) показатель безрецидивной выживаемости превысил 80%. При низком соотношении CD8/FOXP3 (0,68) показатель десятилетней безрецидивной выживаемости снизился до 47% ($p = 0,02$).

Патогенетический путь через экспрессию PD-1 и лиганда PD-L1 является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В последние годы были разработаны моноклональные антитела, блокирующие иммун-



ные checkpoint-белки. При РМЖ наиболее исследован препарат атезолизумаб (анти-PD-L1-антитело) [7–12, 14].

В исследовании Impassion 130 на фоне применения атезолизумаба (ингибитора лиганда PD-L1) в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом тнРМЖ отмечалось увеличение показателей двухлетней общей выживаемости в группе с позитивным PD-L1 [10–12].

В исследовании фазы III NeoTriP при нашем участии [14] при первом анализе статистически достоверной зависимости показателя pCR от добавления атезолизумаба не выявлялось во всей группе. Тем не менее частота pCR была выше у пациентов с PD-L1+ ($p < 0,0001$). Более поздняя оценка исследования NeoTriP, представленная на ESMO-2020 G. Bianchini [14], показала, что применение атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и наб-паклитакселом увеличивает достижение полного патоморфологического ответа (pCR) более чем на 10% по сравнению с неoadъювантной химиотерапией.

Выводы

На основании полученных результатов было сформулировано несколько важных выводов.

Во-первых, выраженная ($> 10\%$) лимфоцитарная инфильтрация CD8+, а также CD3+ при низкой экспрессии PD-L1 и FOXP3 улучшает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с РМЖ. Во-вторых, около 80% больных РМЖ имеют низкие уровни инфильтрации опухоли CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и CD3+ TILs.

В-третьих, экспрессия гена PD-L1 чаще (29,5%) выявляется при тнРМЖ, в 1,5 раза реже (18,2%) при HER2+ РМЖ и крайне редко (1,5%) при люминальном подтипе А.

В-четвертых, подтверждена возможность достижения полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) у 2/3 пациентов с экспрессией PD-L1 и экспрессией TILs, получавших атезолизумаб и неoadъювантную химиотерапию (карбоплатин + наб-паклитаксел).

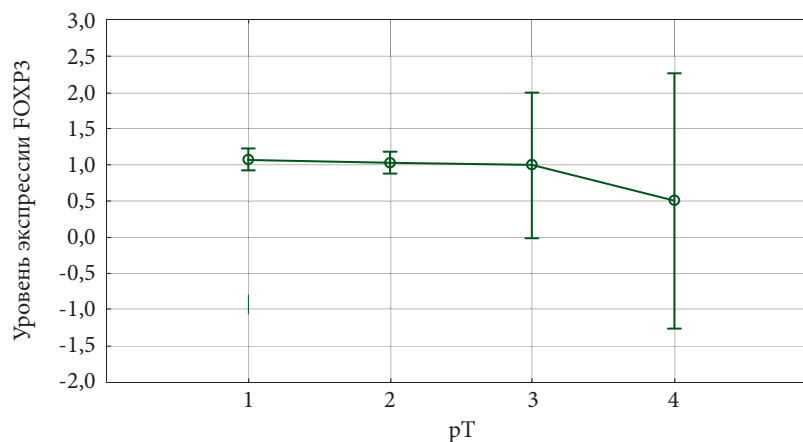


Рис. 12. Уровни экспрессии FOXP3 при различных размерах опухоли (pT)

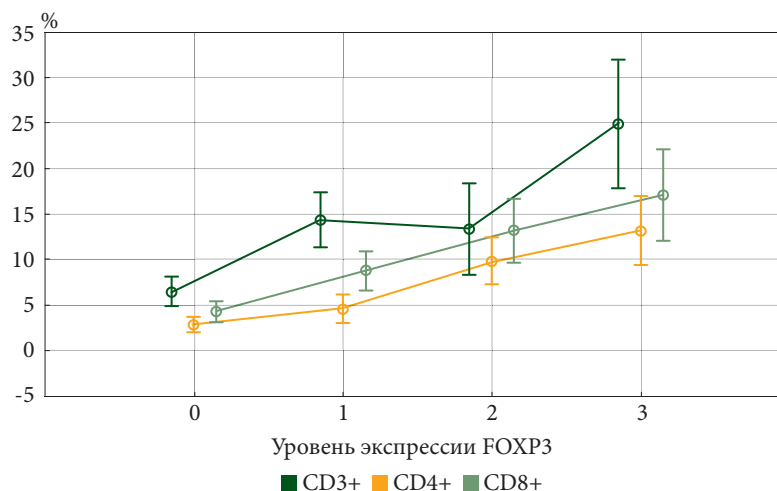


Рис. 13. Взаимосвязь между уровнем экспрессии FOXP3 и удельным весом CD3+, CD4+, CD8+

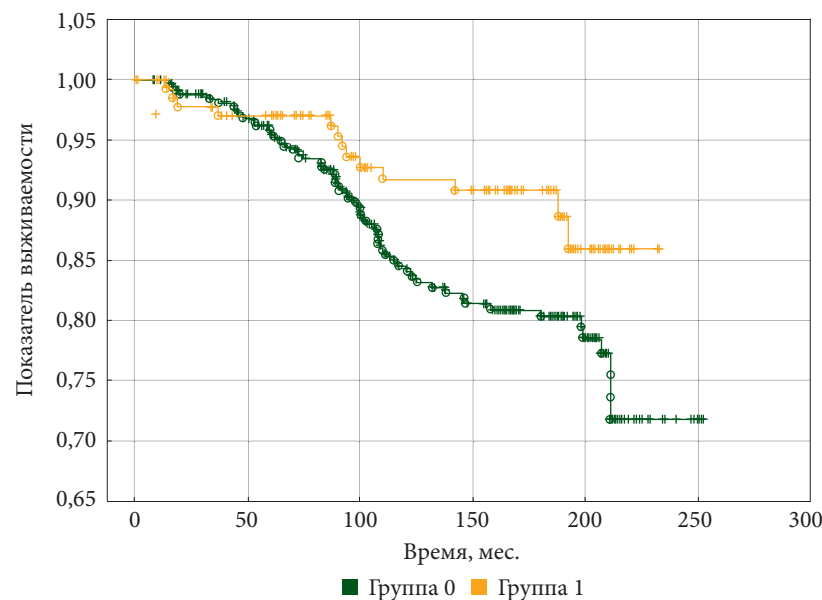


Рис. 14. Зависимость показателя общей выживаемости от экспрессии FOXP3+/CD8+ на внутриопухолевых лимфоцитах (группа 1 – ко-экспрессия не выявлена, группа 0 – ко-экспрессия выявлена в любом количестве; $p = 0,048$)



Литература

1. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В. и др. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 46–51.
2. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазов В.В. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК, 2019.
3. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы / под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2020.
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 2. P. 259–271.
5. Bianchini G., Huang C., Egle D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial // Ann. Oncol. Vol. 31. P. S1145–S1146.
6. Gianni L., Semiglazov V., Viale G. et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. SABCC, 2019.
7. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V. et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 2. P. 236–242.
8. Loi S., Drubay D., Adams S. et al. Abstract S1-03: Pooled individual patient data analysis of stromal tumor infiltrating locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO Virtual Congress, 2020. Abstr. LBA15.
9. Roche's Tecentiq in combination with chemotherapy (including Abraxane) meets primary endpoint of improved pathological complete response, regardless of PD-L1 status, as initial treatment for people with early triple-negative breast cancer. News release. Roche. June 19, 2020 // www.roche.com/media/releases/mod-cor-2020-06-18.htm.
10. Emens L.A., Loi S., Rugo H.S. et al. Impassion 130: final overall survival analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab plus nab-paclitaxel vs placebo nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Virtual Congress, 2020. Abstr. LBA16.
11. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 22. P. 2108–2121.
12. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) // J. Oncol. 2019. Vol. 37. Suppl. 15. P. 1003.
13. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study // Breast Cancer Res. 2015. Vol. 17. № 1. P. 124.
14. Bianchini G., Puzstai L., Pienkowski T. et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2429–2436.

Some Aspects of Antitumor Immunity in Breast Cancer

A.I. Tseluiko, V.F. Semiglazov, PhD, Prof., A.G. Kudaybergenova, PhD, A.S. Artemyeva, PhD, V.O. Smirnova, PhD, V.S. Apollonova, R.V. Donskikh, PhD

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

Contact person: Andrey I. Tseluiko, tselalex@rambler.ru

Breast cancer (BC) treatment planning is based on standard principles: cTNM stage, patient age, molecular subtype (based on IHC determination of ER, PR, HER2, Ki-67 receptors and grade (G)). An increasing stream of breast cancer immunology and immunotherapy research in the last few years actually did not concern the practical use of assessment of the immunological status in the planning of breast cancer treatment (even at the international level: ASCO, ESMO, EBCC, St. Gallen). The main areas of immunological research concern the prognostic and predictive value of the immunological response from the point of view of pathomorphology and general immunology, including tumor-infiltrating lymphocytes (TILs CD3, CD4, CD8) and their quantitative ratio and correlation with regulatory genes (PD-1, PD-L1, FOXP3). There are more and more reports on the occurrence and absolute number of TILs in different breast cancer phenotypes. There are reports of immediate and 3-year results of anti-PD-L1 immunotherapy in combination with chemotherapy in patients with metastatic and locally advanced triple-negative and HER2-positive breast cancer, as well as in neoadjuvant therapy of these tumors. At the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in 2018–2020, the study 'Study of the main mechanisms of antitumor immunity in breast cancer' was carried out. Fragments of research are presented in the article.

Key words: breast cancer, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), regulatory genes (PD-1, PD-L1, FOXP3), prognosis, survival

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 – 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крьюжановского

Оценка гематологической токсичности эрибулина при метастатическом раке молочной железы

А.В. Зюзюкина, к.м.н., Р.А. Зуков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алена Владимировна Зюзюкина, alena-vz@mail.ru

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Зуков Р.А. Оценка гематологической токсичности эрибулина при метастатическом раке молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-16-20

Цель исследования – оценить гематологическую токсичность терапии эрибулином при метастатическом раке молочной железы.

Материал и методы. Проанализированы данные 40 пациенток с метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином.

Проведен ретроспективный анализ основных клинических и молекулярно-биологических характеристик исследуемой группы, а также оценка гематологической токсичности на фоне лечения эрибулином.

Результаты. Медиана терапии эрибулином составила четыре цикла (от одного до 12). Причинами завершения терапии послужили прогрессирование заболевания (82,5%) и гематологическая токсичность (15%) – два случая сочетания лейкопении и тромбоцитопении 3-й степени, четыре случая нейтропении 3-й степени. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 4,7 (1,9–11,2) месяца.

Статистически значимые изменения наблюдались у всех пациенток в клиническом анализе крови на первом цикле лечения – снижение общего количества лейкоцитов к восьмому дню лечения (с 6,33 до $3,9 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,016$). Отмечалось уменьшение абсолютного и относительного количества нейтрофилов (с 63,10 до 48,65%; $p = 0,035$; с 3,71 до $2,0 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,003$), эозинофилов (с 1,17 до 0,11%; $p = 0,011$; с 0,06 до $0,01 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,003$) в лейкоцитарной формуле. При этом относительное количество базофилов статистически значимо увеличилось (с 0,40 до 0,72; $p = 0,029$). Схожие статистические изменения определялись на втором цикле на первый и восьмой дни введения препарата.

Заключение. Проведенное исследование показало наличие гематологической токсичности 1-й степени на первом и втором циклах лечения, однако она не носила прогрессирующего характера. Препарат эрибулин продемонстрировал приемлемый уровень гематологической токсичности у большинства пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин, гематологическая токсичность, нейтропения

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место (11,6%) в структуре онкологической заболеваемости во всем мире, уступая только раку легкого [1]. В Российской Федерации в 2018 г. в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости РМЖ также принадлежит второе место (11,4%) [2, 3].

Примерно у 20–30% пациенток с ранней стадией РМЖ заболевание прогрессирует с развитием метастатических форм [4]. В большинстве случаев прогрессирование заболевания происходит в течение 12–24 месяцев [5]. У 75% больных метастатическим РМЖ выявляются метастазы во внутренних органах [6]. Локализация и степень распространения метастазов служат важными прогностическими факторами у пациенток с метастатическим РМЖ [7].

Основным методом лечения метастатического РМЖ является системная лекарственная терапия. В настоящее время применяются различные схемы лечения больных метастатическим РМЖ в зависимости от поражения внутренних органов и молекулярно-биологического подтипа опухоли [7]. При проведении химиотерапии по поводу метастатического трипл-негативного либо люминального РМЖ с висцеральным кризом в первой и второй линиях терапии



традиционно используют антрациклины и таксаны [8]. Однако длительность их применения ограничена развитием резистентности или выраженным токсическим действием на организм. Нейтропения считается самым частым нежелательным явлением на фоне химиотерапии [9]. Выбор третьей и последующих линий лечения у данной категории пациенток представляет достаточно сложную задачу. Одним из основных препаратов, используемых в случае резистентности к антрациклинам и таксанам, является эрибулин.

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Механизм действия препарата основан на торможении фазы роста микротрубочек, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью [10]. Эрибулин также влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип за счет ремоделирования сосудистого русла опухоли [11] и инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [12].

В России эрибулин показан больным с местнораспространенным/метастатическим РМЖ, у которых отмечалось прогрессирование заболевания после применения одного или нескольких режимов химиотерапии по поводу распространенного заболевания.

Цель исследования – оценить гематологическую токсичность терапии эрибулином при метастатическом РМЖ.

Материал и методы

Объектом исследования стали 40 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином в 2018–2020 гг. в Красноярском краевом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского. Пациенткам вводили эрибулин внутривенно в дозе 1,4 мг/м² на первый и восьмой дни 21-дневного цикла. В большинстве случаев (85%) терапия проводилась в монорежиме, 4 (10%) пациен-

тки получали комбинацию эрибулина и таргетной терапии при HER2-позитивном раке и 2 (5%) пациентки – аналог гонадотропин-рилизинг гормона при люминальном В HER2-негативном подтипе. Терапия прекращалась при прогрессировании заболевания и выраженных нежелательных явлениях.

Для оценки кроветворной функции и гематологической токсичности осуществляли забор крови для проведения клинического анализа с лейкоцитарной формулой на первый и восьмой дни введения препарата.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, США). Количественные параметры полученных результатов представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в виде 25-го и 75-го перцентилей (С25 и С75).

Средний возраст больных на момент проведения терапии эрибулином составлял 57,1 ± 10,97 года (от 34 до 72 лет). Общее состояние пациенток оценивалось по ECOG ≤ 2, одна пациентка – ECOG 3.

На момент постановки диагноза РМЖ у 22 (55%) пациенток установлена II стадия опухолевого процесса, у 16 (40%) – III стадия, у 2 (5%) – IV стадия. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона имела место у 12 (30%) и 14 (35%) больных соответственно. Высокий уровень пролиферативной активности (≥ 20%) выявлен у 36 (90%) больных. Лишь у 4 (10%) больных Ki-67 был менее 20%. Распределение по молекулярно-биологическим подтипам РМЖ было следующим: люминальный В (HER2-негативный) – 18 (45%) больных, люминальный В (HER2-позитивный) – 2 (5%), HER2-позитивный нелюминальный – 6 (15%), трипл-негативный – 14 (35%) больных.

У всех пациенток диагностировано распространенное метастатическое поражение – два очага и более. Висцеральные метастазы отмечались в легких (45%), пе-

чени (35%), органах малого таза (2,5%), головном мозге (2,5%). Поражение костей зафиксировано в 45% случаев, метастазы в лимфатических узлах – в 30%, локорегионарные метастазы – в 50% случаев.

Все больные получали предшествующую лекарственную терапию. Медиана количества линий химиотерапии – 3 (1–6): таксансодержащая терапия (60%), антрациклин-содержащая терапия (100%), препараты платины (35%), лечение противоопухолевым препаратом группы антиметаболитов (капецитабин) (50%). Пациентки с положительными рецепторами эстрогена и/или прогестерона получали гормональную терапию, число линий – две-три. При HER2-позитивном раке лечение дополнялось таргетной терапией. При метастатическом поражении костей пациентки получали терапию остеомодифицирующими агентами.

Результаты

Медиана продолжительности терапии эрибулином составила четыре цикла (в диапазоне от одного до 12). Причинами завершения терапии служили прогрессирование заболевания (82,5%) и гематологическая токсичность (15%). В одном случае имел место летальный исход на первом цикле лечения – пациентка с метастатическим поражением органов грудной клетки и малого таза. Смерть наступила на фоне прогрессирования заболевания. Полная отмена препарата после первого курса потребовалась 6 (15%) больным и была связана с развитием гематологической токсичности – два случая сочетания лейкопении и тромбоцитопении 3-й степени, четыре случая нейтропении 3-й степени. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 4,7 (1,9–11,2) месяца.

Статистически значимых изменений в клинических анализах крови пациенток между терапевтическими курсами не обнаружено. В таблице 1 представлены показатели клинического анали-



за крови у больных метастатическим РМЖ в ходе химиотерапии эрибулином.

Оценка показателей клинического анализа крови на первый и восьмой дни введения препарата на первом цикле лечения выявила статистически значимые изменения. Снижение общего количества лейкоцитов к восьмому дню лечения наблюдалось у всех пациенток и соответствовало 1-й степени токсичности. Следует отметить снижение абсолютного и относительного количества нейтрофилов, эозинофилов в лейкоцитарной формуле. При этом относительное количество базофилов статистически значимо увеличилось. В таблице 2 представлены по-

казатели клинического анализа на первый и восьмой дни введения препарата на первом цикле химиотерапии.

Схожие статистически значимые изменения выявлены на втором цикле на первый и восьмой дни введения препарата. В таблице 3 представлены показатели клинического анализа на первый и восьмой дни введения препарата на втором цикле химиотерапии.

Обсуждение

Учитывая, что мишенью действия эрибулина являются микротрубочки, можно ожидать развития нежелательных явлений со стороны системы кроветворения в 4,2–53,3% случаев [13, 14]. К наиболее часто встречающимся

побочным реакциям на фоне терапии эрибулином относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении (53,6%), лейкопении (27,9%), анемии (21,8%), тромбоцитопении (4,2%) и лимфопении (5,7%) [14, 15].

Анализ результатов клинического анализа крови на первом курсе химиотерапии выявил отклонения общего количества лейкоцитов и нейтрофилов за счет их снижения до 1-й степени токсичности, что свидетельствует об угнетающем действии препарата на систему кроветворения. Выявленные изменения в показателях клинического анализа крови на втором цикле химиотерапии показали,

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови на фоне курсового лечения эрибулином

Показатель	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс	5-й курс
	Ме (25; 75)				
Гемоглобин, г/л	122 (115; 135)	122 (115; 135)	121 (114; 130)	127,5 (117,5; 135)	128 (123; 136)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2 (3,73; 4,36)	4,2 (3,73; 4,36)	4,11 (3,81; 4,47)	4,415 (4,13; 4,615)	4,48 (4,1; 4,51)
Гематокрит, %	36,7 (35,6; 38,8)	36,7 (35,6; 38,8)	36,9 (34,8; 39,1)	37,45 (36,95; 40,25)	38,3 (36,9; 40,9)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	251 (204; 334)	251 (204; 334)	245 (202; 339)	221 (162; 344)	279 (169; 298)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,33 (4,71; 7,62)	6,33 (4,71; 7,62)	5,69 (4,47; 8,13)	6,37 (4,99; 12,64)	5,73 (5,18; 6,85)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,71 (2,57; 5,17)	3,71 (2,57; 5,17)	3,61 (1,67; 6,2)	3,525 (3,015; 5,015)	2,93 (2,58; 4,99)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,28 (0,86; 1,7)	1,28 (0,86; 1,7)	1,42 (1,01; 1,61)	1,71 (1,365; 2,005)	1,97 (1,39; 2,26)
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,59 (0,34; 0,93)	0,59 (0,34; 0,93)	0,58 (0,37; 0,71)	0,485 (0,25; 0,685)	0,5 (0,4; 0,91)
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,06 (0,02; 0,14)	0,06 (0,02; 0,14)	0 (0; 0)	0,02 (0; 0,065)	0,01 (0; 0,07)
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,02 (0,01; 0,04)	0,02 (0,01; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,025 (0,02; 0,065)	0,03 (0,02; 0,06)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35 (17; 43)	35 (17; 43)	31 (20; 40)	14,5 (12,5; 25)	15 (9; 27)
Незрелые гранулоциты	0,02 (0,01; 0,08)	0,02 (0,01; 0,08)	0,03 (0,02; 0,1)	0,02 (0,01; 0,07)	0,03 (0,02; 0,08)
Нейтрофилы, %	63,10 (54,35; 75,71)	63,10 (54,35; 75,71)	61,52 (33,20; 76,26)	58,19 (45,76; 64,50)	58,29 (48,96; 72,85)
Лимфоциты, %	19,68 (15,72; 33,80)	19,68 (15,72; 33,80)	29,59 (14,88; 45,41)	29,52 (16,15; 36,80)	33,80 (17,33; 42,88)
Моноциты, %	9,69 (5,31; 13,97)	9,69 (5,31; 13,97)	8,50 (6,50; 11,18)	4,94 (3,54; 9,06)	7,59 (6,51; 8,68)
Эозинофилы, %	1,17 (0,31; 2,51)	1,17 (0,31; 2,51)	0,00 (0,00; 0,00)	0,10 (0,00; 0,60)	0,18 (0,00; 1,22)
Базофилы, %	0,40 (0,16; 0,63)	0,40 (0,16; 0,63)	0,51 (0,20; 1,21)	0,47 (0,19; 1,03)	0,57 (0,27; 0,93)



Таблица 2. Показатели клинического анализа крови на первом цикле лечения эрибулином

Показатель	1-й день	8-й день	p-value
Гемоглобин, г/л	122	121	1
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2	4,08	0,591
Гематокрит, %	36,7	36,4	0,774
Тромбоциты, $10^9/л$	251	264	0,604
Лейкоциты, $10^9/л$	6,33	3,9	0,016
Нейтрофилы, $10^9/л$	3,71	2,0	0,003
Лимфоциты, $10^9/л$	1,28	1,47	0,969
Моноциты, $10^9/л$	0,59	0,35	0,135
Эозинофилы, $10^9/л$	0,06	0,01	0,003
Базофилы, $10^9/л$	0,02	0,04	0,116
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35	27,5	0,352
Незрелые гранулоциты	0,02	0,08	0,231
Нейтрофилы, %	63,10	48,65	0,035
Лимфоциты, %	19,68	34,85	0,078
Моноциты, %	9,69	10,67	1
Эозинофилы, %	1,17	0,11	0,011
Базофилы, %	0,40	0,72	0,029

Таблица 3. Показатели клинического анализа крови на втором цикле лечения эрибулином

Показатель	1-й день	8-й день	p-value
Гемоглобин, г/л	122	121	1
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2	4,08	0,591
Гематокрит, %	36,7	36,4	0,774
Тромбоциты, $10^9/л$	251	264	0,604
Лейкоциты, $10^9/л$	6,33	3,96	0,016
Нейтрофилы, $10^9/л$	3,7	2,09	0,005
Лимфоциты, $10^9/л$	1,28	1,47	0,969
Моноциты, $10^9/л$	0,59	0,35	0,135
Эозинофилы, $10^9/л$	0,06	0,01	0,003
Базофилы, $10^9/л$	0,02	0,04	0,116
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35	27,5	0,352
Незрелые гранулоциты	0,02	0,08	0,231
Нейтрофилы, %	63,10	48,74	0,065
Лимфоциты, %	19,68	34,85	0,078
Моноциты, %	9,69	10,67	1
Эозинофилы, %	1,17	0,11	0,011
Базофилы, %	0,40	0,73	0,029

что препарат продолжает оказывать угнетающее действие. Но выраженность изменений несколько меньше, чем на первом цикле. С третьего цикла различия в показателях на первый и восьмой дни не установлены. Это скорее всего говорит о том, что организм научился быстро восстанавливаться после приема препарата. Наблюдавшиеся нейтропения и лейкопения в лабораторных анализах на первом и втором циклах введения эрибулина были обратимыми и непрогрессирующими. Полученные результаты подтверждаются данными литературы. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов составляет 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии ($< 0,5 \times 10^9/л$) – восемь дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений $< 0,5 \times 10^9/л$ более семи дней отмечалось в 13% случаев [14].

Заключение

Проведенное исследование у больных метастатическим РМЖ, получавших терапию эрибулином на первом и втором циклах лечения, подтвердило наличие гематологической токсичности 1-й степени, но она не имела прогрессирующего характера. Эрибулин продемонстрировал приемлемый уровень гематологической токсичности у большинства пациентов. 🍀

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Eisai.

Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература

1. Cardoso F, Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 10. P. 1194–1220.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.



3. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Красноярского края по итогам деятельности за 2018 год. Министерство здравоохранения Красноярского края. Красноярск, 2019.
4. *Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V.* Breast cancer. Essentials for clinicians. ESMO Press, 2019.
5. *Pagani O, Senkus E, Wood W. et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. № 7. P. 456–463.
6. *Savci-Heijink C.D, Halfwerk H, Hooijer G.K. et al.* Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes // Breast Cancer Res. Treat. 2015. Vol. 150. № 3. P. 547–557.
7. *Yardley D.A.* Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents // Clin. Breast Cancer. 2010. Vol. 10. № 1. P. 64–73.
8. *Andreopoulou E, Sparano J.A.* Chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: an overview // Curr. Breast Cancer Rep. 2013. Vol. 5. № 1. P. 42–50.
9. *Naik J.D., Sathiyaseelan S.R.K., Vasudev N.S.* Febrile neutropenia // BMJ. 2010. Vol. 341. ID 6981.
10. *Cortes J, Vahdat L, Blum J.L. et al.* Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 2. P. 3922–3928.
11. *Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y. et al.* Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in pre-clinical human breast cancer models // Cancer Sci. Vol. 105. № 10. P. 1334–1342.
12. *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. Vol. 110. № 6. P. 1497–1505.
13. *Mukhtar E, Adhami V.M., Mukhtar H.* Targeting microtubules by natural agents for cancer therapy // Mol. Cancer Ther. 2014. Vol. 13. № 2. P. 275–284.
14. *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. Vol. 377. № 9769. P. 914–923.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.01.2020).

Evaluation of Hematological Toxicity of Eribulin in Metastatic Breast Cancer

A.V. Zyzyukina, PhD, R.A. Zukov, PhD, Prof.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center

Contact person: Alena V. Zyzyukina, alena-vz@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the hematological toxicity of eribulin therapy in metastatic breast cancer.

Material and methods. The study included 40 patients with metastatic breast cancer treated with eribulin. There was made the retrospective analysis of the main clinical and molecular biological characteristics of the study group, as well as an assessment of hematological toxicity during treatment with eribulin.

Results. The median of eribulin therapy was four cycles (1 to 12). The reasons for the termination of therapy were the progression of the disease (82.5%) and hematological toxicity (15%) – two cases of the combination of leukopenia and thrombocytopenia of the 3rd degree, four cases of neutropenia of the 3rd degree. The median time to disease progression was 4.7 (1.9–11.2) months. Statistically significant changes were observed in all patients in the clinical blood test at the first treatment cycle – a decrease in the total number of white blood cells by the eighth day of treatment (from 6.33 to $3.9 \times 10^9/l$; $p = 0.016$).

There was a decrease in the absolute and relative number of neutrophils (from 63.10 to 48.65%; $p = 0.035$; from 3.71 to $2.0 \times 10^9/l$; $p = 0.003$), eosinophils (from 1.17 to 0.11%; $p = 0.011$; from 0.06 to $0.01 \times 10^9/l$; $p = 0.003$) in the leukocyte formula. At the same time, the relative number of basophils increased significantly (from 0.40 to 0.72; $p = 0.029$). Similar statistical changes were determined on the second cycle on the first and eighth day of use of the drug.

Conclusion. The study showed the presence of hematological toxicity of the 1st degree in the first and second treatment cycles, but it was not progressive. The drug eribulin demonstrated the acceptable level of hematological toxicity in most patients.

Key words: breast cancer, chemotherapy, eribulin, hematological toxicity, neutropenia

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

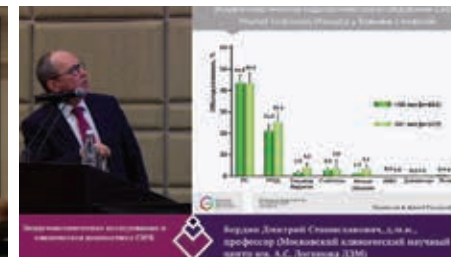


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Оптимизация критериев отбора и оценки эффективности терапии радием-223 у больных раком предстательной железы

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

В.В. Вязьмин^{1,2}, Н.Ю. Шумилина^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Вязьмин В.В., Шумилина Н.Ю., Зуков Р.А. Оптимизация критериев отбора и оценки эффективности терапии радием-223 у больных раком предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-22-28

Кастрационально-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами является формой РПЖ с крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется снижением общей выживаемости и качества жизни пациентов. Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить качественную жизнь больных – основные цели лечения РПЖ данной стадии. В течение последнего десятилетия количество опций, увеличивающих общую выживаемость при метастатическом КРРПЖ (МКРРПЖ), значительно возросло. В статье рассмотрены механизмы действия радиофармацевтического лекарственного препарата радия-223, оптимизация параметров отбора пациентов для данной терапии и способы оценки эффективности и прогноза лечения больных МКРРПЖ, получающих радий-223.

Ключевые слова: кастрационально-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, радий-223, исследование ALSYMPCA, индекс сканирования костей

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России он занимает второе место (14,9%), в структуре смертности от злокачественных новообразований – третье место (8,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого и опухолей желудка. За последние десять лет интенсивные показатели заболеваемости РПЖ в России увеличились на 87,7%, стандартизированные – на 57,9% [1]. Лечебная тактика онкологических больных зависит от распространенности заболевания. При локализованных и местнораспространенных формах РПЖ современные методы терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия) направлены на

радикальное избавление от опухоли, что позволяет добиться относительно благоприятного течения заболевания в большинстве случаев. Тем не менее частота биохимического рецидива после хирургического вмешательства составляет 17–32% и зависит от типа оперативного пособия и стадии заболевания [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение простатспецифического мониторинга (ПСА – простатспецифический антиген), на момент установления диагноза практически у 20% пациентов определяется метастатический РПЖ, при котором радикальное лечение невозможно [1].

В силу указанных особенностей течения заболевания существует значительная группа больных РПЖ, у которых основным видом лечения

является андрогендепривационная терапия или ее сочетание с ингибиторами андрогенного сигнала/химиотерапией в случае метастатической гормончувствительной формы РПЖ. Вместе с тем, несмотря на хороший инициальный ответ на данный вид лечения, у большинства пациентов со временем заболевание начинает прогрессировать, развивается кастрационально-резистентная форма РПЖ, ассоциируемая с неблагоприятным прогнозом [3]. Согласно современным клиническим рекомендациям, кастрационально-резистентный РПЖ (КРРПЖ) устанавливается при уровне тестостерона в сыворотке крови < 50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л, в сочетании:

- с биохимическим прогрессированием: три последовательных повышения уровня ПСА с разницей в одну неделю, с увеличением на



Вторичные конечные точки исследования ALSYMPCA

Вторичные конечные точки	Радий-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307)	ОР (95% ДИ)	p
Медиана времени до первого костного осложнения, мес.	15,6	9,8	0,66 (0,52–0,83)	< 0,001
Медиана времени до повышения общей ЩФ, мес.	7,4	3,8	0,17 (0,13–0,22)	< 0,001
Медиана времени до повышения ПСА, мес.	3,6	3,4	0,64 (0,54–0,77)	< 0,001
Ответ общей ЩФ ($\geq 30\%$ снижение), п/общий n (%)	233/497 (47)	7/211 (3)	–	< 0,001
Нормализация общей ЩФ, п/общий n (%)	109/321 (34)	2/140 (1)	–	< 0,001

Примечание. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. ЩФ – щелочная фосфатаза. ПСА – простатспецифический антиген.

50% в двух измерениях от надире при уровне ПСА $>2,0$ нг/мл или рентгенологическим прогрессированием – появлением новых очагов – двух или более очагов в костной ткани или очага в мягких тканях, согласно критериям RECIST [4].

У пациентов с КРРПЖ нередко развиваются костные, висцеральные и мягкотканые метастазы, а также поражаются лимфатические узлы. Поражение костной системы выявляется у подавляющего большинства пациентов (90%) [5, 6] и сопровождается развитием ряда осложнений, таких как болевой синдром [7], патологические переломы и связанная с ними компрессия спинного мозга [8], уменьшение подвижности, ухудшение качества жизни, выраженная инвалидизация [7]. Кроме того, развитие метастатического поражения костной системы ассоциировано с уменьшением общей выживаемости (ОВ) [5, 9].

Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациентов с максимальным качеством – основная цель лечения. В течение последнего десятилетия количество опций, увеличивающих ОВ при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ), значительно возросло. Речь идет об антиандрогенах нового поколения (абиратерон, энзалутамид), цитостатиках из группы таксанов (доцетаксел, кабацитаксел), иммунотерапии (олапариб, сипулейцел-Т) и единственном радиофармацевтическом лекарственном препарате (РФЛП) – радий-223 [4, 10].

Хлорид радия-223, зарегистрированный в России в конце 2016 г., постепенно появляется в различ-

ных регионах нашей страны под торговым названием Ксофиго® (АО «Байер»). Это первый таргетный РФЛП, терапевтическое действие которого обусловлено эмиссией альфа-частиц изотопа радия-223 и который продемонстрировал достоверное увеличение продолжительности жизни больных КРРПЖ с костными метастазами [11].

Как известно, костные метастазы приводят к сдвигу равновесия между клетками, продуцирующими костную ткань (остеобласты), и клетками-разрушителями (остеокласты). Преобладание тех или иных клеток определяет характер метастаза – литического, бластического, смешанный [12]. Действующее вещество препарата Ксофиго®, изотоп радия (радия (223Ra) хлорид), имитирует кальций и образует комплексное соединение с минералом костной ткани гидроксиапатитом. При этом следует подчеркнуть, что радий-223 – не прямой туморотропный препарат, он находит патологически измененную костную ткань, с преобладанием остеобластов, что обуславливает его эффективное влияние на бластические и смешанные метастазы, составляющие подавляющее большинство метастазов при РПЖ (70–90%) [13]. Дополнительно препарат воздействует на микроокружение опухолевых клеток, вызывая невосстанавливаемые разрывы двухцепочечной молекулы ДНК и сильный цитотоксический эффект, в том числе за счет bystander effect. Диапазон действия альфа-частиц радия-223 менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки), что минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей и обеспечивает минимальную гематологическую токсичность.

В крупном международном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ALSYMPCA с участием 921 пациента в группе радия-223 достоверно увеличилась ОВ, снизился риск симптоматических костных событий у больных мКРРПЖ по сравнению с группой плацебо. На основании положительных результатов данного исследования радий-223 был одобрен для применения в клинической практике в 2013 г. у больных КРРПЖ с костными метастазами и без висцеральных метастазов [11]. Критериями включения в исследование были симптоматические метаболически активные костные метастазы (два и более очага по данным остеосцинтиграфии), отсутствие висцеральных метастазов и поражение лимфатических узлов до 3 см в диаметре.

В ходе исследования отмечалось достоверное улучшение ОВ у больных, получавших радий-223, на 3,6 месяца по сравнению с группой плацебо (14,9 против 11,3 месяца, отношение рисков (ОР) 0,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83; $p < 0,001$). Кроме того, зафиксировано увеличение медианы времени до первого симптоматического костного осложнения (15,6 против 9,8 месяца, ОР 0,66; 95% ДИ 0,52–0,83; $p < 0,001$). Остальные конечные вторичные точки также подтвердили несомненное преимущество применения радия-223 у данных пациентов (таблица) [11].

Как показал анализ полученных данных, эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) не зависела от выраженности болевого синдрома [14]. ОВ была достоверно выше у пациентов, получивших пять и более

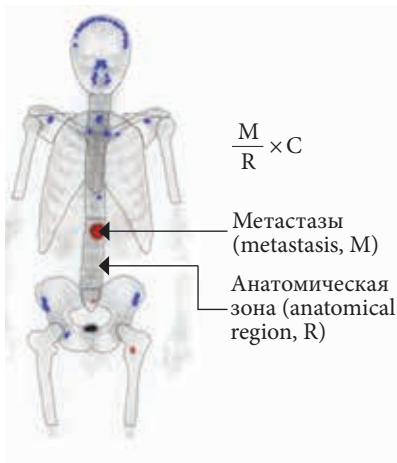


Рис. 1. Методика подсчета bone scan index (BSI) – отношение метастатического очага накопления препарата (M) к накоплению препарата в анатомической зоне нахождения метастаза (R) с поправкой на специальный коэффициент, отражающий региональную пропорцию от общей скелетной массы (C). Красными точками обозначены метастазы, синими – дегенеративные изменения костной системы

инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее пяти введений препарата (17,9 и 6,2 месяца соответственно; $p < 0,0001$). Радий-223 обеспечивал значимое улучшение качества жизни пациентов, хорошо переносился и ассоциировался с минимальной гематологической токсичностью независимо от того, назначался ранее доцетаксел или нет [15]. Важный момент: применение радия-223 не препятствует последующему проведению терапии доцетакселом. Показатель ОВ у пациентов группы радия-223 превысил таковой в группе плацебо (14,4 и 11,3 месяца соответственно; $p = 0,003$). В III фазе клинических испытаний частота нежелательных явлений всех степеней тяжести оказалась выше в группе плацебо. Наиболее распространенными осложнениями терапии радием-223 были боль (50%), тошнота (36%) и анемия (31%) [11]. Одним из критериев оценки эффективности терапии радием-223 является мониторинг уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сы-

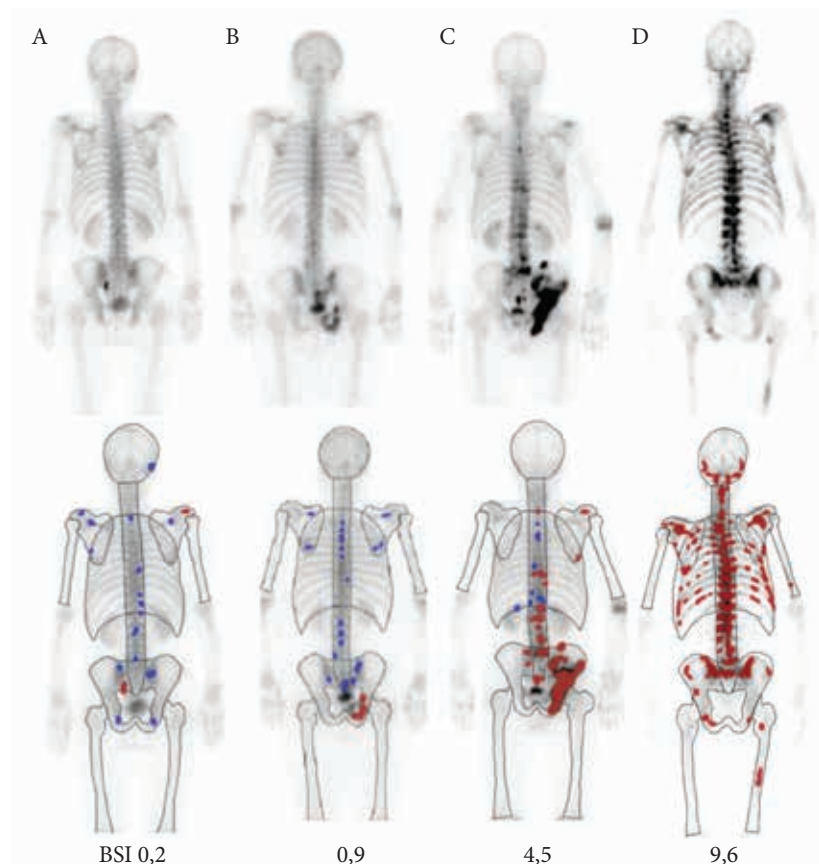


Рис. 2. Сцинтиграммы в задней проекции (сверху) и обработанные сцинтиграммы с подсчитанным BSI (снизу). Объем костного метастазирования увеличивается от (A) до (D), что легко понять с помощью количественного BSI (%)

воротке крови, но не уровня ПСА в отличие от гормональных агентов, чей механизм действия направлен на сигнальный путь андрогенных рецепторов, для которых уровень ПСА может указывать на терапевтический эффект [16, 17]. Подтверждение тому – снижение уровня ПСА на 30% в исследовании ALSYMPCSA только у 16% пациентов, получавших альфа-радиотерапию, по сравнению с 6% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$). При этом аналогичных показателей в снижении уровня ЩФ удалось достичь у 47% пациентов против 3% в группе плацебо, что коррелировало с ОВ [11]. Сказанное свидетельствует о том, что содержание ЩФ – более клинически значимый маркер, чем уровень ПСА, при костных метастазах у больных РПЖ. Изолированное повышение уровня ПСА не следует расценивать как показание к отме-

не терапии радием-223 [18]. Данные динамики уровней ЩФ и ПСА у пациентов, получавших терапию радием-223, требуют подтверждения в дополнительных клинических исследованиях. Определение других биомаркеров эффективности альфа-излучающего изотопа остается проблематичным [19]. Перспективными биомаркерами в плане мониторинга эффективности лечения считаются радионуклидные количественные индексы метастазирования. Наиболее известен показатель bone scan index (BSI), отражающий количественную вовлеченность скелета в опухолевый процесс и представляющий собой отношение накопления препарата в патологических очагах к общему распределению препарата в скелете (рис. 1) [20]. Данный индекс активно используется как при диагностике, так и при оценке эффективности те-

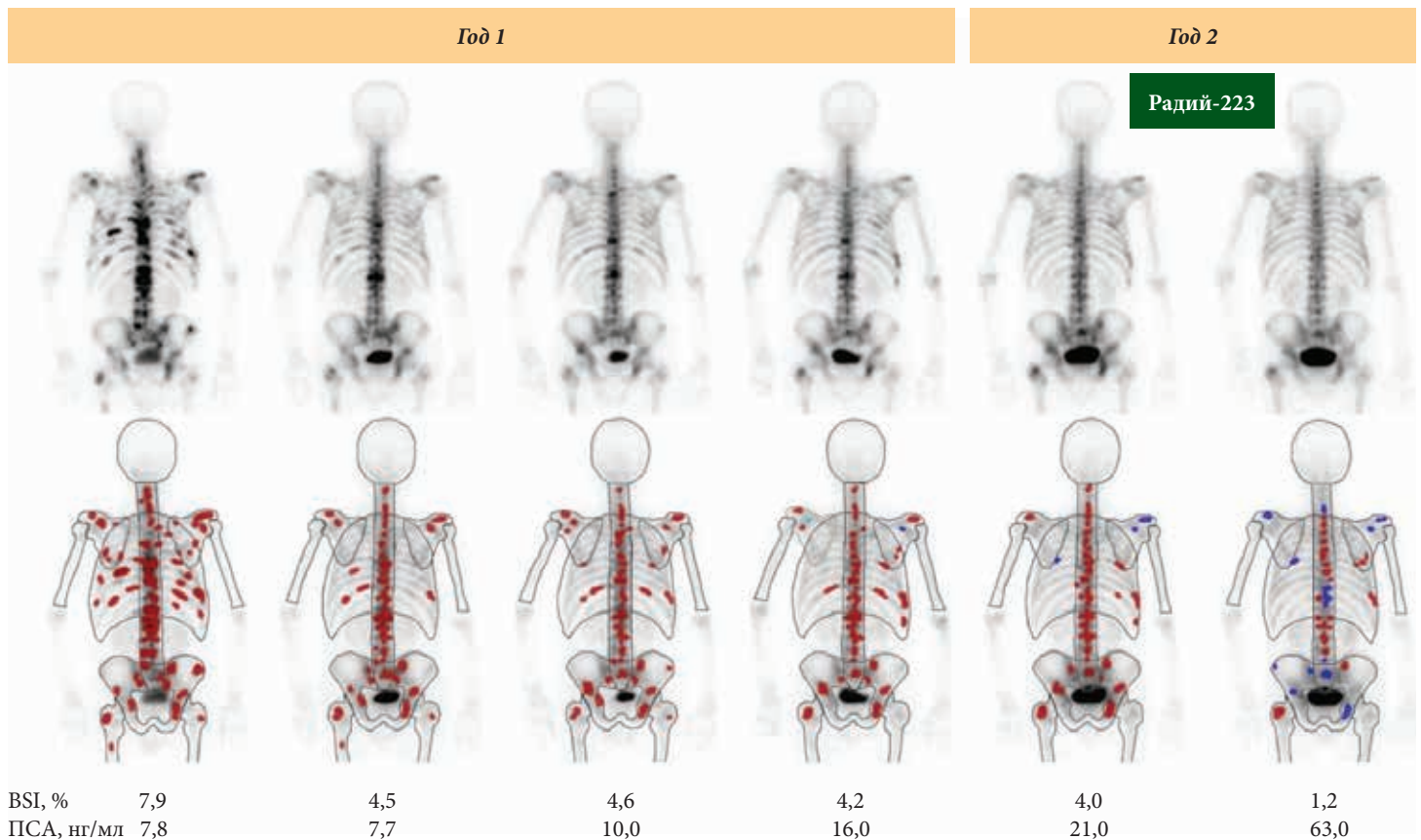


Рис. 3. Последовательные сцинтиграммы пациента с РПЖ. На фоне терапии радием-223 уровень BSI явно снизился, что свидетельствует о хорошем терапевтическом ответе у данного пациента. При этом значения ПСА увеличились

рапии у больных РПЖ с костными метастазами. Одной из ключевых особенностей BSI является то, что объем метастатического поражения костной системы может быть объективно определен с помощью сцинтиграммы костей. У пациентов без метастазов BSI равен 0%, с увеличением количества определенных метастазов этот индекс возрастает. Немногочисленное метастатическое поражение скелета обычно соответствует BSI > 1%. Множественное распространенное поражение скелета, или суперскан (генерализованное поражение костной системы), обычно соответствует значениям BSI от 5 до ≥ 10% [20] (рис. 2).

Исследование показало, что изменение BSI с поправкой на уровень ПСА считается прогностическим через три и шесть месяцев лечения, тогда как изменение уровня ПСА с поправкой на BSI таковым не является (рис. 3) [21]. Кроме

того, удвоение BSI у пациентов с мКРПЖ приводит к увеличению риска смерти в 1,9 раза [22]. ОВ у пациентов с мКРПЖ и пониженным уровнем BSI также выше, чем у других пациентов [21].

Следующий этап оценки количественной опухолевой нагрузки у пациентов – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), которая в силу лучшей чувствительности и разрешающей способности ПЭТ-сканеров позволяет эффективнее выявлять количество очагов и оценивать степень поражения костного мозга [23].

Многообещающие результаты получены и при использовании диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при оценке ответа на терапию радием-223 [24]. Но для большей объективизации результатов двух указанных методов визуальной диагностики требуются дополнитель-

ные данные. Таким образом, наиболее распространенным методом диагностики костных метастазов у больных РПЖ на сегодняшний день остается остеосцинтиграфия. В настоящее время рекомендации по назначению терапии радием-223 сводятся к следующему. Применение радия-223 показано больным КРПЖ с метаболически активными костными метастазами – два очага и более, при отсутствии висцеральных метастазов и лимфаденопатии не более 3–4 см в диаметре. Наличие «симптомных» костных метастазов остается спорным критерием отбора из-за широкого диапазона проявлений костной боли, а также в силу полученных в исследовании ALSYMPCA данных о том, что эффективность радия-223 (ОВ и частота скелетных осложнений) не меняется у больных как с выраженными, так и с минимальными симптомами [14]. Эти данные



нашли подтверждение в крупном исследовании III фазы iEAP: радий-223 также продемонстрировал эффективность у пациентов с асимптоматическими костными метастазами [25].

Начальный уровень гемоглобина должен составлять ≥ 100 г/л, число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л. Перед последующими введениями препарата уровень гемоглобина должен быть ≥ 80 г/л, показатели тромбоцитов и нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9$ /л и $\geq 50 \times 10^9$ /л соответственно. При этом не следует забывать о более продолжительной ОВ у пациентов, получивших пять и более инъекций радия-223, по сравнению с больными, которым было выполнено менее пяти введений препарата [4, 11].

В то же время предварительные результаты исследования, в котором сравнивали эффективность радия-223 с доцетакселом и эффективность доцетаксела при КРРПЖ, показали безопасность комбинации альфа-радиотерапии и химиотерапии. У пациентов, получавших комбинированную терапию, чаще отмечалась нормализация уровня ЩФ (снижение на более чем 80% – 39 и 18% пациентов соответствен-

но), а также регистрировались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (6,2 и 4,8 месяца соответственно) по сравнению с больными, которым назначали только химиотерапию [26]. В настоящее время ожидаются результаты исследования III фазы, посвященного оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии радием-223 и доцетакселом в сочетании с андрогендепривационной терапией. Подобная комбинация не зарегистрирована, и ее применение рекомендуется только в рамках клинических исследований.

Назначение радия-223 в комбинации с остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты и деносу-маб) ассоциируется с увеличением ОВ и отсрочкой появления первого костного осложнения, без ущерба безопасности лечения [25, 27].

Заключение

В течение последних лет количество лечебных опций для больных КРРПЖ существенно увеличилось, в том числе за счет появления системной альфа-радиотерапии радием-223. Радий-223, зарегистрированный в России в конце 2016 г. под торговым названием Ксофиго®,

постепенно становится доступным для большего количества пациентов в разных регионах нашей страны.

Радий-223 увеличивает ОВ и время до первого костного осложнения при КРРПЖ с костными метастазами. Применение радия-223 ассоциируется с повышением качества жизни пациентов, хорошей переносимостью и минимальной гематологической токсичностью. Полученные данные позволяют рекомендовать раннее назначение радия-223, на этапе выявления костных метастазов, до развития висцеральных метастазов. В частности, при прогрессировании заболевания на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом назначение радия-223 можно рассматривать как лучший выбор по сравнению с альтернативной химиотерапией. Эффективность комбинации радия-223 и системной противоопухолевой терапии остается предметом изучения. Перспективными представляются разработка и внедрение количественных радионуклидных биомаркеров, обеспечивающих мониторинг безопасности и эффективности в процессе терапии радием-223. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Chi K.N., Bjartell A., Dearnaley D. et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets // Eur. Urol. 2009. Vol. 56. № 4. P. 594–605.
3. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 2. P. 152–160.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 3.2020. November 17, 2020 // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Frieling J.S., Basanta D., Lynch C.C. Current and emerging therapies for bone metastatic castration-resistant prostate cancer // Cancer Control. 2015. Vol. 22. № 1. P. 109–120.
6. Den R.B., George D., Pieczonka C., McNamara M. Ra-223 treatment for bone metastases in castrate-resistant prostate cancer: practical management issues for patient selection // Am. J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 42. № 4. P. 399–406.
7. Smith H.S. Painful osseous metastases // Pain Physician. 2011. Vol. 14. № 4. P. E373–E403.
8. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 20. Pt. 2. P. 6243s–6249s.
9. Terrisse S., Karamouza E., Parker C.C. et al. Overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with bone-targeting radioisotopes: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials // JAMA Oncol. 2020. Vol. 6. № 2. P. 206–216.
10. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer // Eur. Urol. 2021. Vol. 79. № 2. P. 263–282.

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов



Ксофиго® продемонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности¹⁻⁴



Ксофиго® первый и единственный одобренный альфа-эмиттер

Двойной механизм действия Ксофиго® — способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.¹⁻⁴



Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг). **Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует). **С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения. **Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции

от 24.01.2020. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия. **Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия. Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

AP = андрогеновый рецептор; мКРРПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ОВ = общая выживаемость.

References: 1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. 3. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):868-874. 4. Saad F, Carles J, Gillissen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1306-16.





11. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 3. P. 213–223.
12. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости // Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т. 2. № 1. С. 61–75.
13. Cheville J.C., Tindall D., Boelter C. et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1028–1036.
14. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial // Eur. Urol. 2016. Vol. 70. № 5. P. 875–883.
15. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 12. P. 1397–1406.
16. Волкова М.И., Ольшанская А.С. Системная альфа-радиотерапия радием-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости // Онкоурология. 2019. Т. 15. № 2. С. 134–142.
17. Shore N.D. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective // Urology. 2015. Vol. 85. № 4. P. 717–724.
18. Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 8. P. 1589–1604.
19. Ощепков В.Н., Зотов П.Б., Исмаков Р.М. и др. Нуклидная терапия радия-223 хлоридом. Штрихи к портрету пациента // Онкоурология. 2018. Т. 14. № 4. С. 87–94.
20. Nakajima K., Edenbrandt L., Mizokami A. Bone scan index: a new biomarker of bone metastasis in patients with prostate cancer // Int. J. Urol. 2017. Vol. 24. № 9. P. 668–673.
21. Mitsui Y., Shiina H., Yamamoto Y. et al. Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 11. Pt. B. P. E628–E634.
22. Dennis E.R., Jia X., Mezheritskiy I.S. et al. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 5. P. 519–524.
23. Etchebehere E.C., Araujo J.C., Fox P.S. et al. Prognostic factors in patients treated with 223Ra: the role of skeletal tumor burden on baseline 18F-fluoride PET/CT in predicting overall survival // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56. № 8. P. 1177–1184.
24. Blackledge M.D., Kohl D.M., Collins D.J. et al. Assessing response heterogeneity following radium 223 administration using whole body diffusion weighted MRI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 25th Annual Meeting & Exhibition. Honolulu, HI, 2017.
25. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 9. P. 1306–1316.
26. Morris M.J., Lortot Y., Sweeney C. et al. Updated results: a phase I/IIa randomized trial of radium-223 + docetaxel versus docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, 2016.
27. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 7. P. 738–746.

Optimization of Selection Criteria and Evaluation of Radium-223 Therapy Effectiveness in Patients with Prostate Cancer

V.V. Vyazmin^{1,2}, N.Yu. Shumilina^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases is an adverse form of the prostate cancer associated with decreased overall survival (OS) and poor patient quality of life. Stopping the rapid progression of the disease and prolonging the patient's life in its maximum quality are the main goals of treatment. Over the past decade, there has been a real breakthrough in the number of options that increase OS in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). One of the drugs is the only radiopharmaceutical radium-223. This article discusses the mechanisms of action of radium-223, optimization of patient selection parameters for this therapy, and methods for assessing the effectiveness and prognosis of treatment of mCRPC in patients receiving radium-223.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastases, radium-223, ALSYMPCA study, bone scan index



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка

Е.А. Горбунова^{1,2}, Г.Н. Филькин, к.м.н.^{1,2}, Н.Н. Медведева, д.м.н., проф.¹, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Горбунова, orium-100@yandex.ru

Для цитирования: Горбунова Е.А., Филькин Г.Н., Медведева Н.Н., Зуков Р.А. Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-30-36

Цель исследования – оценить влияние энтерального питания в периоперационном периоде на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка.

Материал и методы. В исследование было включено 87 пациентов, прооперированных в радикальном объеме по поводу рака желудка. Пациенты были разделены на две группы – основную и контрольную. В основной группе ($n = 39$) пациенты в течение 14 дней до оперативного лечения получали дополнительное энтеральное питание в виде высокобелкового сипинга и энтеральное зондовое питание с повышенным содержанием белка в течение семи дней начиная с первых суток после операции, с восьмых суток – сипинг. В контрольной группе ($n = 48$) пациенты получали парентеральное питание с первых суток после оперативного лечения, обычную диету – с восьмых суток.

Результаты. В основной группе послеоперационных осложнений не было зарегистрировано. В контрольной группе осложнения в послеоперационном периоде были у 25% пациентов ($p = 0,0003$). Длительность госпитализации в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной. Так, медиана длительности пребывания в стационаре составила 18 койко-дней в основной группе и 21 койко-день – в контрольной ($p = 0,00025151$). Кроме того, энтеральное питание в основной группе положительно влияло на нутритивный статус пациентов в послеоперационном периоде.

Заключение. Применение энтерального питания в периоперационном периоде у больных раком желудка способствует улучшению их нутритивного статуса, снижению количества послеоперационных осложнений, сокращению продолжительности пребывания в стационаре. Раннее энтеральное питание специализированными смесями с первых суток после операции в отсутствие противопоказаний приводит к более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности, улучшает иммунный статус пациентов, снижает риск развития септических послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, энтеральное питание, сипинг, нутритивная поддержка, послеоперационный период, послеоперационные осложнения, длительность госпитализации



Введение

Проблема лечения рака желудка остается актуальной для медицинского сообщества [1, 2]. Ежегодно в мире диагностируется более миллиона новых случаев заболевания. Несмотря на достижения медицины в области диагностики ранних форм рака желудка, внедрение таргетной терапии и иммунотерапии, рак желудка продолжает занимать третье место в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [3]. В России в 2019 г. было выявлено свыше 33 тыс. случаев рака желудка, летальность на первом году с момента установления диагноза составила 45,8% [4].

Своевременная диагностика рака желудка на начальных стадиях, радикальное удаление опухоли, в ряде случаев дополненное лекарственной терапией, способствуют более благоприятному прогнозу течения заболевания [5, 6].

Оперативное лечение рака желудка связано с высоким риском развития послеоперационных осложнений [7, 8]. Повышенный катаболизм, ослабленный анаболизм, снижение иммунной функции в раннем послеоперационном периоде могут привести к недостаточности питания или усугубить ее, увеличить частоту развития послеоперационных осложнений и смертности [9, 10].

Согласно результатам исследования ESO, частота нутритивной недостаточности при опухолевом поражении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) колеблется от 70 до 83%. Нутритивная недостаточность чаще наблюдается при раке желудка и пищевода (75–80%) [9].

В улучшении результатов лечения рака желудка, снижении частоты развития послеоперационных осложнений, профилактике рецидивов заболевания, повышении качества жизни пациентов важную роль играет поддерживающая терапия, в частности нутритивная поддержка [11, 12].

Предоперационная нутритивная поддержка у больных раком желудка улучшает их нутритивный статус, снижает количество и тяжесть послеоперационных осложнений [13, 14]. В соответствии с рекомендациями ESPEN (2017 г.), нутритивную

поддержку следует начинать при наличии нутритивной недостаточности или риске ее развития, в том случае, когда пациент не может питаться обычным путем свыше семи суток или прием пищи недостаточен (менее 60% суточной потребности) в течение более одной-двух недель [15].

Раннее энтеральное питание в послеоперационном периоде позволяет компенсировать высокий метаболизм, вызванный хирургической травмой, поддержать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, предотвратить энтерогенные инфекции, снизить частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность госпитализации, а следовательно, ускорить выздоровление пациентов [16, 17].

Вопросы снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения непосредственных результатов лечения больных раком желудка остаются крайне актуальными [18]. Цель исследования – оценить влияние применения энтерального питания в периоперационном периоде на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка.

Материал и методы

Исследование проведено на базе амбулаторно-поликлинического и онкоабдоминального отделения Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского в период с 2016 по 2018 г.

В исследование было включено 87 пациентов с верифицированным раком желудка. Все пациенты были прооперированы в радикальном объеме: гастрэктомия – 32 (36,2%) пациента, субтотальная проксимальная резекция – 7 (8,0%), субтотальная дистальная резекция – 37 (42,5%), паллиативные операции – 11 (12,6%) больных.

Пациенты были разделены на две группы – основную и контрольную. Пациенты в основной группе (n = 39; 44,8%) получали энтеральное питание «Нутридринк Компакт Протеин» (18 г белка и 300 ккал в 125 мл) методом сипинга по 250 мл в день в течение 14 дней до опе-

ративного лечения и энтеральное зондовое питание с повышенным содержанием белка из расчета 1,5 г белка и 25 ккал на 1 кг массы тела с первых суток после операции в течение семи дней. Стандартно использовали смесь Nutrison Advanced Protison (7,5 г белка и 128 ккал в 100 мл). В настоящее время данная смесь представлена на отечественном фармацевтическом рынке под названием Nutrison Protein Advance. С восьмидесяти суток послеоперационного периода пациенты получали энтеральное питание «Нутридринк Компакт Протеин» методом сипинга до момента выписки из стационара на 14-е сутки. Пациентам со стрессовой гипергликемией, сахарным диабетом назначали Nutrison Advanced Diason Energy HP (7,7 г белка и 150 ккал в 100 мл). В контрольной группе (n = 48; 55,2%) пациенты получали парентеральное питание после оперативного лечения в течение семи суток, с восьмидесяти суток – обычную диету до момента выписки из стационара на 14-е сутки.

Оценка нутритивного статуса и мониторинг нутритивной поддержки проводились в основной группе на амбулаторно-поликлиническом этапе при первичном обращении к онкологу, затем в стационаре через 14 дней после проведения предоперационной нутритивной поддержки и на шестые-седьмые сутки после операции, в контрольной – при поступлении в стационар для оперативного лечения и на шестые-седьмые сутки после операции.

Тяжесть нутритивной недостаточности оценивали по лабораторным показателям (уровни общего белка, альбумина, лимфоцитов) на основании практических рекомендаций по нутритивной поддержке у онкологических больных RUSSCO, 2016 [19]. Критерии степени тяжести представлены в табл. 1. Нутритивная недостаточность определялась как наличие у пациента одного из следующих показателей: уровень сывороточного альбумина < 35 г/л или общего белка < 60 г/л или индекс массы тела (ИМТ) < 18,5 кг/м².

Кроме того, для оценки уровня обменных процессов и общего состояния в обеих группах с помощью



биоимпедансометрии на аппарате ABC01-036 «Медасс» определяли величину фазового угла: в основной группе – при первичном обращении и через 14 дней после применения сипинга, в контрольной – при поступлении в стационар по поводу оперативного лечения [20].

Первичная конечная точка исследования – влияние нутритивной поддержки на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде. Оценивались интраабдоминальные и инфекционные экстраабдоминальные осложнения в первые 14 дней после операции.

Вторичные конечные точки – влияние нутритивной поддержки на нутритивный статус, продолжительность пребывания в стационаре.

Статистические расчеты выполнялись в программах IBM SPSS v.22 и StatSoft STATISTICA v.10. Описательные статистики для количественных признаков приведены в виде медианы и межквартильных интервалов [Q25; Q75], для номинальных признаков – в процентах. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения выполнена на основании критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова.

Исходя из характера распределения переменных, при сравнении зависимых групп в динамике использовали параметрический критерий Стьюдента для связанных выборок и непараметрический критерий

Вилкоксона. Порог статистической значимости $p < 0,05$.

Значимость различий качественных и порядковых признаков в группах наблюдения оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При ожидаемой частоте встречаемости признака ≤ 5 в четырехпольных таблицах использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов лечения послеоперационных осложнений в основной группе не выявлено. В то же время в контрольной группе у 12 (25%) пациентов в послеоперационном периоде развились осложнения, в том числе у десяти пациентов – интраабдоминальные, такие как подкожная эмфизема, парез тонкого и толстого кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза, панкреатит, желчные свищи, внутрибрюшной абсцесс, кровотечение, серома послеоперационной раны. У одного пациента контрольной группы течение раннего послеоперационного периода осложнилось стрессовой язвой тонкой кишки, по поводу которой выполнены релапаротомия, ушивание язвы, неоднократное дренирование брюшной полости. Данное осложнение привело к летальному исходу. У двух пациентов зафиксировано инфекционное экстраабдоминальное осложнение – пневмония. Кроме того, у двух пациентов интраабдоминальное осложнение сочеталось с пневмонией. Характер послеоперационных осложнений в контрольной группе представлен в табл. 2. Частота развития послеоперационных осложнений у обследованных пациентов повлияла на длительность их пребывания в стационаре. Так, количество общих койко-дней, проведенных в стационаре пациентами основной группы, было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля ($p = 0,00025151$). Результаты представлены в табл. 3.

В результате сравнения величины фазового угла в основной группе до и через 14 дней после применения сипинга в предоперационном

Таблица 1. Степень нутритивной недостаточности

Критерии	Степень нутритивной недостаточности			
	норма	легкая	средняя	тяжелая
Общий белок, г/л	> 60	60–55	55–50	< 50
Альбумин, г/л	> 35	35–30	30–25	< 25
Лимфоциты, тыс. клеток в мкл	> 1,8	1,8–1,5	1,5–0,8	< 0,8

Таблица 2. Характер послеоперационных осложнений в контрольной группе

Осложнение	Количество пациентов, абс.
Пневмония	4
Стрессовая язва тонкой кишки	1
Подкожная эмфизема	1
Парез тонкого и толстого кишечника	1
Паралитическая кишечная непроходимость	1
Несостоятельность анастомоза	1
Панкреатит, желчный свищ	1
Желчный свищ	1
Внутрибрюшной абсцесс	1
Серома послеоперационной раны	1
Кровотечение	1

Таблица 3. Продолжительность пребывания в стационаре

Параметр	Контрольная группа (n = 48)	Основная группа (n = 39)	p
	Me [Q25; Q75]		
Продолжительность пребывания в стационаре, койко-день	21 [19,50; 23,00]	18 [16,00; 21,00]	0,00025151



периоде было установлено, что Ме величины фазового угла до нутритивной поддержки составила $6,06^\circ$, после – $6,32^\circ$ ($p = 0,00000035$). Выявленные различия свидетельствуют о положительном влиянии высокобелкового сипинга на нутритивный статус пациентов.

По сравнению с контрольной в основной группе через 14 дней после применения сипинга в предоперационном периоде лабораторные показатели, в частности уровни лимфоцитов, общего белка, альбумина, а также величина фазового угла были выше. Различия по уровню альбумина в сыворотке крови между группами были статистически значимы ($p = 0,00000005$). Данные представлены в табл. 4.

При сравнении лабораторных показателей на шестые-седьмые сутки после оперативного лечения в основной и контрольной группах наблюдалась тенденция, аналогичная той, которая имела место при оценке в предоперационном периоде показателей контрольной и основной группы, со статистически значимо более высокими значениями медианы сывороточного альбумина в основной группе через 14 дней после применения сипинга по сравнению с группой контроля ($30,3$ г/л против $25,3$ г/л, $p = 0,0000007$). Это объясняется тем, что альбумин – один из ключевых и широко применяемых лабораторных показателей оценки нутритивного статуса, который, по данным ряда авторов, может служить предиктором послеоперационных осложнений и худшей выживаемости при раке желудка [21–24].

При оценке нутритивного статуса пациентов исходно нутритивная недостаточность была

выявлена у 10 (25,6%) больных основной группы и 24 (50%) пациентов контрольной (сывороточный альбумин < 35 г/л, или общий белок < 60 г/л, или ИМТ $< 18,5$ кг/м²). В то же время при оценке нутритивного статуса в послеоперационном периоде на шестые-седьмые сутки после операции нутритивная недостаточность определялась у 100% пациентов обеих групп. Это обусловлено тем, что само по себе оперативное вмешательство и связанный с ним операционный стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма и приводят к значительному усилению катаболических процессов в послеоперационном периоде. Потери азота в раннем послеоперационном периоде бывают очень высокие: в сутки может теряться около 25 г азота. Дело в том, что для осуществления анаболических процессов в ране, поддержания синтезирующей функции печени, обеспечения адекватной работы иммунной системы необходимо большое количество пластического и энергетического материала, которым становятся мышечные белки, жировая ткань и кожа. Как следствие, в раннем послеоперационном периоде отмечается резкое снижение концентрации белковых фракций крови [25]. На фоне применения специализированного энтерального питания в периоперационном периоде (за 10–14 дней до хирургического вмешательства и начиная с первых суток после операции в течение как минимум 14 дней), согласно результатам ряда исследований, достоверно снижается количество осложнений в послеоперационном периоде, уменьшается длительность пребывания в стационаре и себестоимость ле-

чения [26, 27]. Это подтверждают и полученные нами в ходе исследования данные. Так, при детальном анализе нутритивного статуса пациентов на шестые-седьмые сутки после операции, несмотря на то, что нутритивная недостаточность отмечалась у всех пациентов обеих групп, ее тяжесть в группах значительно отличалась. В основной группе преобладали пациенты с легкой степенью недостаточности питания – 21 (53,8%) случай. Средняя степень нутритивной недостаточности была диагностирована у 15 (38,5%) пациентов, тяжелая – у 3 (7,7%). В группе контроля, по сравнению с основной группой, были получены противоположные результаты. Легкая степень недостаточности питания была выявлена лишь у 8 (16,7%) больных, средняя – у 20 (41,7%), тяжелая – у 20 (41,7%) пациентов. Более тяжелая степень нутритивной недостаточности на шестые-седьмые сутки после операции в контрольной группе по сравнению с основной коррелировала с худшими показателями частоты развития осложнений в послеоперационном периоде и длительности госпитализации. Кроме того, в ходе исследования показано, что раннее энтеральное питание специализированными смесями с первых суток после операции в отсутствие противопоказаний способствует более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности, улучшает иммунный статус пациентов, снижает риск развития септических послеоперационных осложнений.

Таким образом, энтеральное питание в периоперационном пе-

Таблица 4. Лабораторные показатели и величина фазового угла в предоперационном периоде

Параметр	Основная группа (n = 39) (через 14 дней применения сипинга)	Контрольная группа (n = 48) (без нутритивной поддержки)	p
	Me [Q25; Q75]		
Альбумин, г/л	38,20 [35,90; 41,70]	34,95 [32,10; 38,50]	0,00000005
Общий белок, г/л	72,30 [68,60; 76,10]	69,00 [64,45; 74,25]	0,09539172
Лимфоциты, тыс. клеток в мкл	2,07 [1,55; 2,42]	1,97 [1,57; 2,49]	0,67547227
Величина фазового угла, °	6,32 [5,89; 6,78]	5,78 [5,26; 6,55]	0,13722528



риоде у больных раком желудка улучшает их нутритивный статус, снижает количество послеоперационных осложнений и сокращает продолжительность пребывания в стационаре.

Важно, что даже в отсутствие нутритивной недостаточности исходно ассоциированное с опухолью нарушение метаболизма может привести к развитию нутритивной недостаточности и ухудшению результатов хирургического лечения. Поэтому важно еще на этапе установления диагноза оценивать потенциальный риск развития нутритивной недостаточности и своевременно начинать нутритивную поддержку.

Заключение

На основании изложенного можно сделать несколько выводов:

1. Оценку нутритивного статуса у больных раком желудка необходимо проводить с момента установления диагноза. Это позволит выявить пациентов с риском раз-

вития недостаточности питания на этапе первичного обследования и своевременно провести нутритивную поддержку.

2. Нутритивная поддержка должна проводиться у пациентов с нутритивной недостаточностью и риском ее развития за 10–14 дней до хирургического лечения и в течение не менее 14 дней, начиная с первых суток после операции. Предпочтение следует отдавать энтеральному питанию.

3. Предоперационная нутритивная поддержка с применением высокобелкового специализированного питания в виде сипинга как дополнительного источника нутриентов улучшает нутритивный статус больных раком желудка и в сочетании с ранним энтеральным питанием в послеоперационном периоде способствует снижению риска развития послеоперационных осложнений, что улучшает непосредственные результаты лечения.

4. Раннее энтеральное питание специализированными смесями с первых суток после операции в отсутствие противопоказаний способствует более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности, улучшает иммунный статус пациентов, снижает риск развития септических послеоперационных осложнений.

5. Нутритивная поддержка у больных раком желудка с применением энтерального питания экономически эффективна за счет снижения частоты послеоперационных осложнений, сокращения количества дней пребывания в стационаре и, как следствие, уменьшения расходов на лечение и реабилитацию пациентов. ☺

Авторы сообщают об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении и использовании результатов настоящего исследования.

Литература

1. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J. et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment // *Cancer Manag. Res.* 2018. Vol. 10. P. 239–248.
2. Park J.Y., Forman D., Waskito L.A. et al. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10. № 4. P. 163.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
5. Polat C., Akbulut G., Gökçe O. In the treatment of gastric cancer, the aim must be successful locoregional disease control and long-term disease-free survival // *World J. Surg.* 2002. Vol. 26. № 12. P. 1532.
6. Сedaков И.Е., Попович А.Ю., Заика А.Н. и др. Непосредственные результаты гастрэктомий при раке желудка // *Новообразование*. 2019. Т. 11. № 2 (25). С. 72–75.
7. Kobayashi S., Kanetaka K., Nagata Y. et al. Predictive factors for major postoperative complications related to gastric conduit reconstruction in thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer: a case control study // *BMC Surg.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 15.
8. Jínek T., Adamčík L., Vrba R. et al. Risk factors and post-operative complications after gastrectomy for cancer // *Rozhl. Chir.* 2018. Vol. 97. № 8. P. 384–393.
9. Хомяков В.М., Хороненко В.Э., Ермошина А.Д. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016. Т. 5. № 5. С. 33–37.
10. Porporato P.E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome // *Oncogenesis*. 2018.
11. Tweed T., van Eijden Y., Tegels J. et al. Safety and efficacy of early oral feeding for enhanced recovery following gastrectomy for gastric cancer: a systematic review // *Surg. Oncol.* 2019. Vol. 28. P. 88–95.
12. Saito H., Kono Y., Murakami Y. et al. Postoperative serum albumin is a potential prognostic factor for older patients with gastric cancer // *Yonago Acta Med.* 2018. Vol. 61. № 1. P. 72–78.
13. Chen Z.H., Lin S.Y., Dai Q.B. et al. The Effects of pre-operative enteral nutrition from nasal feeding tubes on gastric outlet obstruction // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. № 4. P. 373.
14. Loan B.T.H., Nakahara S., Tho B.A. et al. Nutritional status and postoperative outcomes in patients with gastrointestinal cancer in Vietnam: a retrospective cohort study // *Nutrition*. 2018. Vol. 48. P. 117–121.

НУТРИДРИНК КОМПАКТ ПРОТЕИН — СИПИНГ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА (18 Г) В МАЛОМ ОБЪЕМЕ (125 МЛ) ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Применение:

- При подготовке и во время химио- и лучевой терапии
- При подготовке к операции и в период послеоперационной реабилитации

Свойства:

- Положительно влияет на эффективность лечения и восстановления^{1,2}
- Помогает снизить количество послеоперационных осложнений¹

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Назначается в качестве дополнения к рациону по 2 бутылочки в день
- Длительность приема не ограничена, но не менее 14 дней
- Принимать мелкими глотками в течение 20–30 минут



Режим приема в предоперационный период

2 X

10–14 дней



Режим приема в послеоперационный период

2 X

От 14 дней до полного восстановления



При проведении химиолучевой терапии

2 X

От 14 дней до полного восстановления

1. Manasek V., et al. The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer. Klin Onkol. Fall 2016;29(5):351-357.

2. Мошуров И.П. и соавт. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевого лечения рака орофарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14–16 июня 2017 г.

*Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов

СГР Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов: RU.77.9932.004.E.005181.11.18 от 22.11.2018. СГР Нутридринк Компакт Протеин со вкусами клубники, ванили, кофе и банана: KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15. СГР Нутридринк Компакт Протеин со вкусом персика-манго: RU.77.99.32.004.E.007485.07.15.

ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет).

Нутридринк Компакт Протеин показан пациентам с недостаточностью питания или риском ее развития.



15. Jann A., Patrick B., Vickie B. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. 2017. Vol. 36. № 1. P. 11–48.
16. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3-S2. С. 639–647.
17. Лейдерман И.Н., Малкова О.Г., Левит А.Л. и др. Протоколы и алгоритмы нутритивной поддержки в хирургической клинике // Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. № 3 (26). С. 89–91.
18. Jie B., Jiang Z.M., Nolan M.T. et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk // Nutrition. 2012. Vol. 28. № 10. P. 1022–1027.
19. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 434–450.
20. Николаев Д.В., Щелыкалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016.
21. Jianyi S., Ying M., Qiutao Z. et al. Relationship of prognostic nutritional index with prognosis of gastrointestinal stromal tumors // J. Cancer. 2019. Vol. 10. № 12. P. 2679–2686.
22. Gupta D., Lis C.G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature // Nutr. J. 2010. Vol. 9. ID 69.
23. Migita K., Takayama T., Saeki K. et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage // Ann. Surg. Oncol. 2013. Vol. 20. P. 2647–2654.
24. Liu X., Qiu H., Liu J. et al. A Novel prognostic score, based on preoperative nutritional status, predicts outcomes of patients after curative resection for gastric cancer // J. Cancer. 2016. Vol. 7. № 14. P. 2148–2156.
25. Обухова О.А. Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями? // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009. Т. 2. № 4. С. 343–348.
26. Kabata P., Jastrzębski T., Kąkol M. et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition – prospective randomized controlled trial // Support. Care Cancer. 2015. Vol. 23. № 2. P. 365–370.
27. Manasek V., Bezděk K., Foltys A. et al. The Impact of high protein nutritional support on clinical outcomes and treatment costs of patients with colorectal cancer // Klin. Onkol. 2016. Vol. 29. № 5. P. 351–357.

The Effect of Enteral Nutrition on the Clinical Course of the Postoperative Period in Patients with Gastric Cancer

Ye.A. Gorbunova^{1,2}, G.N. Filkin, PhD^{1,2}, N.N. Medvedeva, PhD, Prof.¹, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Yekaterina A. Gorbunova, opium-100@yandex.ru

The aim of the study was to evaluate the effect of enteral nutrition in the perioperative period on the clinical course of the postoperative period in patients with gastric cancer.

Material and methods. The study included 87 patients who were operated in radical volume for stomach cancer. The study participants were divided into two groups. 39 patients of the main group received additional enteral nutrition in the form of high-protein sipping and enteral probe nutrition with the increased protein content for seven days, starting from the first day after surgery, and sipping from the eighth day. 48 patients of the control group received parenteral nutrition from the first day after surgical treatment, from the eighth day – the usual diet.

Results. No postoperative complications were registered in the main group. In the control group, complications occurred in 25% of patients ($p = 0.0003$). The duration of hospitalization in the main group was significantly less than in the control group. Thus, the median length of hospital stay was 18 bed-days in the main group and 21 bed-days in the control group ($p = 0.00025151$). In addition, enteral nutrition in the main group had a positive effect on the nutritional status of patients in the postoperative period.

Conclusions. The use of enteral nutrition in the perioperative period in patients with gastric cancer improves the nutritional status of patients, reduces the number of postoperative complications, and reduces the length of hospital stay period. Early enteral nutrition with specialized mixtures from the first day after surgery in the absence of contraindications promotes earlier activation of intestinal motility, which is the prevention of the development of intestinal insufficiency syndrome, improves the immune status of patients, reduces the risk of septic postoperative complications.

Key words: gastric cancer, nutritional status, nutritional insufficiency, enteral nutrition, sipping, nutritional support, postoperative period, postoperative complications, duration of hospitalization

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Д.В. Черняев^{1, 2}, Е.В. Слепов, к.б.н.², А.В. Мазаев², И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1, 2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В. и др. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42

Основная проблема в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) связана со склонностью заболевания к рецидивирующему течению. Значительные усилия затрачиваются на поиск клинико-морфологических, цитологических и молекулярных параметров для эффективной диагностики рецидива заболевания. Цель работы – создание математических моделей прогнозирования риска развития рецидива у больных НМИРМП на основании клинико-морфологических параметров и показателей клеточного цикла осадка мочи.

При проведении дискриминантного анализа и множественного логистического регрессионного анализа были отобраны предикторы развития рецидива НМИРМП. Предикторами при проведении обоих видов анализа оказались наличие гематурии, мультицентричность опухолевого роста, удельный вес клеток осадка мочи в S- и G0-фазе. С использованием этих характеристик были разработаны интегративные математические модели, позволяющие прогнозировать развитие рецидива НМИРМП с высокой специфичностью, чувствительностью и диагностической точностью.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, гематурия, мультицентричный рост, клеточный цикл, осадок мочи, математическая модель

Введение

По данным мировой статистики, рак мочевого пузыря является достаточно распространенной опухолью, занимающей 9-е место в общей структуре онкологической заболеваемости и имеющей тенденцию к постоянному росту. На долю рака мочевого пузыря приходится

около 2–5% всех злокачественных новообразований и 30–40% опухолей мочеполовой системы. 75–80% всех случаев заболевания составляет немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) [1, 2]. Несмотря на использование комбинированных и комплексных методов, лечение НМИРМП остается

проблематичным в силу склонности заболевания к рецидивирующему течению [3, 4]. Диагностике рецидива заболевания посвящено множество работ, направленных на поиск клинико-морфологических, цитологических и молекулярных предикторов течения заболевания. Тем не менее до сих пор актуальны исследования, направленные на создание диагностически точных моделей, определяющих риск развития рецидива НМИРМП [5, 6].

Цель данной работы – создание высокочувствительных и специфичных математических моделей прогнозирования риска развития рецидива у больных НМИРМП на основании клинико-морфологических параметров и показателей клеточного цикла осадка мочи.

Материал и методы

Работа проводилась на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». В исследовании участвовало 162 больных НМИРМП (средний возраст – $63,7 \pm 10,30$ года). Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 113 пациентов, у которых отсутствовал рецидив заболевания на протяжении 36 месяцев с момента окончания лече-



ния, вторую – 49 больных НМИРМП с подтвержденным рецидивом заболевания, возникшим в течение трехлетнего периода наблюдения.

В указанных группах изучались клиничко-морфологические показатели: клинические проявления заболевания, размеры опухоли, их количество, глубина инвазии, степень дифференцировки и локализация опухоли.

Для изучения клеточного цикла в осадке мочи у всех пациентов забиралась утренняя порция мочи. Для выделения клеточных элементов осадка исследуемую порцию мочи центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 минут. После этого дважды проводили процедуру отмывки клеточного осадка фосфатным буферным раствором.

Клеточный цикл определяли в подготовленном клеточном осадке мочи методом флуоресцентного окрашивания Ki-67 и йодидом пропидия. Пермебализацию клеточных элементов осуществляли с использованием 96%-ного этилового спирта. Флуоресцентное окрашивание Ki-67 проводили моноклональными антителами, меченными флуоресцеина изотиоцианатом (ФИТЦ, максимум поглощения на 492 нм, максимум флуоресценции на 518 нм, производитель BD Biosciences, США). После добавления йодида пропидия (фенантридин-3,8-диамино-5-[3-(диэтилметиламмоний)пропил]-6-фенил-дийодид, максимум поглощения на 488 нм, максимум флуоресценции на 610 нм, производитель Sigma-Aldrich, США) и инкубации измеряли флуоресценцию на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoII (Becton Dickinson, США).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2013, IBM SPSS 20.0.

При оценке нормальности распределения количественных признаков ориентировались на критерий Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. По качественным признакам сравнение групп проводили на основании критерия χ^2 Пирсона. Уровень

отвержения статистической гипотезы относительно незначимости различий между переменными $p < 0,05$. Показатели безрецидивной выживаемости больных НМИРМП оценивали методом анализа дожития по Каплану – Мейеру. Цензурированными при проведении анализа считали случаи дожития пациентов до конца трехлетнего (36-месячного) срока наблюдения в отсутствие признаков рецидива. Для создания прогностических моделей использованы методы дискриминантного и множественного регрессионного логистического анализа. Специфичность и чувствительность полученных логистических регрессионных и дискриминантных моделей оце-

нивали с помощью ROC-анализа. Количественную интерпретацию результатов проводили по ROC-кривым, оценивая показатель AUC (Area Under Curve – площадь под ROC-кривой).

Результаты

Данные, полученные при сравнительной оценке основных клиничко-морфологических параметров у больных НМИРМП в зависимости от характера течения заболевания, представлены в табл. 1.

При изучении клинических признаков установлено, что у пациентов второй группы (с рецидивом заболевания) гематурия встречалась в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$), чем у больных без рецидива. При этом

Таблица 1. Клиничко-морфологические параметры в зависимости от характера течения НМИРМП

Показатель	Первая группа – без рецидива (n = 113)	Вторая группа – с рецидивом (n = 49)	Статистическая значимость
<i>Клинические проявления</i>			
Гематурия	35 (30,60%)	33 (67,30%)	0,016
Дизурия	48 (42,50%)	16 (32,70%)	0,432
Болевой синдром	32 (28,30%)	14 (28,60%)	0,980
<i>Размер опухоли</i>			
0,5–1 см	20 (17,70%)	19 (38,80%)	0,029
До 2 см	31 (27,40%)	11 (22,40%)	0,607
До 3 см	33 (29,20%)	10 (20,40%)	0,368
До 4 см	21 (18,60%)	5 (10,20%)	0,249
Более 4 см	8 (7,10%)	4 (8,20%)	0,823
<i>Количество опухолей</i>			
Одна	82 (72,60%)	16 (32,70%)	0,012
Две	6 (5,30%)	4 (8,20%)	0,517
Три	5 (4,40%)	2 (4,10%)	0,925
Множественные	20 (17,70%)	27 (55,10%)	0,0006
<i>Глубина инвазии опухоли (градация T)</i>			
T1	76 (67,20%)	29 (59,20%)	0,761
Ta	35 (30,10%)	13 (26,50%)	0,976
Tis (CIS)	3 (2,70%)	7 (14,30%)	0,035
<i>Локализация опухоли</i>			
Задняя стенка	33 (29,20%)	11 (22,40%)	0,497
Боковая стенка	50 (44,20%)	9 (18,40%)	0,025
Верхушка	1 (0,90%)	0	-
Дно	2 (1,80%)	3 (6,10%)	0,157
Шейка	2 (1,80%)	3 (6,10%)	0,157
Передняя стенка	2 (1,80%)	0	-
Множественные опухоли	23 (20,40%)	23 (46,90%)	0,013
<i>Степень дифференцировки опухоли</i>			
Высокая (G1)	25 (17,70%)	17 (34,70%)	0,290
Умеренная (G2)	77 (63,60%)	23 (46,90%)	0,400
Низкая (G3)	11 (9,70%)	9 (18,40%)	0,034



дизурия и болевой синдром не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах.

При анализе размеров опухоли выявлено, что размер опухоли 0,5–1 см у пациентов второй группы регистрировался в 2,2 раза ($p < 0,05$) чаще, чем у пациентов первой группы. Размеры опухоли более 1,0 см не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах. Анализ количества опухолей у больных НМИРМП показал, что одно образование чаще отмечалось у пациентов без рецидива заболевания по сравнению с пациентами с рецидивом ($p < 0,05$). В свою очередь мультицентричный рост опухоли в 3,1 раза ($p < 0,01$) чаще наблюдался у пациентов второй группы. При анализе глубины инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря выявлено значимое увеличение в 5,3 раза ($p < 0,05$) числа пациентов с TIS по сравнению с пациентами без рецидива заболевания.

При оценке локализации опухоли в мочевом пузыре у пациентов с НМИРМП установлено, что опухоль боковой стенки мочевого пузыря в 2,4 раза ($p < 0,05$) чаще регистрировалась у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй группы. При этом мультицентричный рост опухоли был более характерен для пациентов с рецидивирующим течением заболевания ($p < 0,05$).

Анализ степени дифференцировки опухоли мочевого пузыря показал статистически значимые различия только при 3-й степени клеточной анаплазии (G3), которая чаще отмечалась у пациентов второй группы ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ клинико-морфологических параметров у больных НМИРМП исследуемых групп продемонстрировал наличие ряда пока-

зателей, ассоциированных с рецидивирующим течением заболевания. Речь идет о гематурии, небольшом размере опухоли, мультицентричности опухолевого роста, TIS, локализации опухолевого поражения на боковых стенках, низкой степени дифференцировки опухоли.

При сравнительном анализе показателей митотического цикла у пациентов с различным течением НМИРМП обнаружено увеличение количества клеток в S-фазе ($70,15 \pm 6,58$) на фоне рецидивирующего течения заболевания (по сравнению с группой без рецидива) ($p < 0,05$). Кроме того, имела место тенденция к снижению доли клеток в G0-фазе у пациентов второй группы ($0,05 < p < 0,1$) (табл. 2). Следующим этапом работы стало определение переменных, позволяющих прогнозировать развитие рецидива у больных НМИРМП с помощью дискриминантного анализа. В качестве предикторов использовались указанные клинико-морфологические параметры, а также показатели клеточного цикла осадка мочи. Методом шагового отбора были выбраны следующие предикторы развития рецидива НМИРМП: относительное количество клеток в осадке мочи, находящихся в S- и G0-фазах клеточного цикла, общее количество опухолей в мочевом пузыре и наличие гематурии. Наибольший вклад в результаты классификации из отобранных переменных вносят количество опухолей и наличие гематурии. Эти же признаки в большей степени коррелируют с канонической дискриминантной функцией. Исходя из данных, линейная дискриминантная функция, прогнозирующая низкий риск развития рецидива НМИРМП после комбинированного лечения, представлена уравнением:

$$D_1 = -49,810 + 1,322x_1 + 0,251x_2 + 1,665x_3 + 3,764x_4.$$

Уравнение линейной дискриминантной функции, прогнозирующей высокий риск рецидива заболевания, имеет вид:

$$D_2 = -53,945 + 1,380x_1 + 0,185x_2 + 2,486x_3 + 1,962x_4,$$

где D_1 и D_2 – линейные дискриминантные функции;
 x_1 – доля клеток осадка мочи в S-фазе клеточного цикла;
 x_2 – доля клеток осадка мочи в G0-фазе клеточного цикла;
 x_3 – мультицентричность опухоли;
 x_4 – гематурия (0 – отсутствие, 1 – наличие).

При $D_1 > D_2$ прогнозируется низкий риск развития рецидива НМИРМП, при $D_1 < D_2$ – высокий.

Чувствительность данной модели – 79,6%, специфичность – 72,6%, общая диагностическая точность – 74,6%.

В качестве другого метода оценки вероятности развития рецидива НМИРМП использовали множественный логистический регрессионный анализ.

Для повышения точности модели была предпринята попытка использовать наряду с показателями клеточного цикла осадка мочи в качестве предикторов клинико-морфологические параметры.

Методом шагового отбора получена логистическая регрессионная модель, представленная следующим уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-4,957 + 0,061x_1 - 0,070x_2 + 1,743x_3 + 0,729x_4)}},$$

где p – вероятность развития рецидива НМИРМП;

x_1 – доля клеток осадка мочи в S-фазе клеточного цикла;
 x_2 – доля клеток осадка мочи в G0-фазе клеточного цикла;
 x_3 – наличие гематурии (0 – отсутствие, 1 – наличие);
 x_4 – количество опухолей ($b_4 = 0,729$).

При $p < 0,5$ прогнозировался низкий риск развития рецидива НМИРМП, при $p \geq 0,5$ – высокий. Модель имеет хорошую согласованность данных (по Хосмеру – Лемешоу $p = 0,820$) и является статистически значимой ($\chi^2 = 51,526$; $p < 0,001$).

Таблица 2. Показатели клеточного цикла в зависимости от характера течения НМИРМП Me (C25–C75)

Показатель	Первая группа – без рецидива (n = 113)	Вторая группа – с рецидивом (n = 49)	Статистическая значимость
G1-фаза	9,51 (6,30–12,05)	8,62 (5,95–10,90)	0,395
S-фаза	67,76 (62,20–72,90)	70,15 (66,35–74,50)	0,029
G2-фаза	20,19 (14,20–24,85)	22,69 (12,60–25,50)	0,972
Митоз	1,84 (1,00–2,65)	1,78 (1,00–2,65)	0,744
G0-фаза	13,35 (7,95–17,25)	11,43 (8,65–13,20)	0,099



Для данной модели коэффициент детерминации $R^2 = 0,386$, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами изменений переменной отклика на 38,65%. Модель с высокой специфичностью предсказывает отсутствие рецидива после комбинированного лечения НМИРМП (в 91,2% случаев). При этом доля правильных предсказаний развития рецидива достигла 69,4%.

С учетом ROC-анализа наиболее точной прогностической моделью по достигнутому уровню чувствительности и специфичности является регрессионная модель, использующая в качестве предикторов рецидива рака мочевого пузыря сочетание показателей митотического цикла и клинических признаков. Модель характеризуется высокой специфичностью – 91,2%, чувствительностью 69,4%, общей диагностической точностью 84,5%.

Обсуждение

В 8-м издании TNM [7] в качестве основных прогностических факторов при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря указаны степень злокачественности, категория T, *carcinoma in situ*, количество новообразований, предшествующие рецидивы, возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, объем трансуретральной резекции. К дополнительным факторам отнесены размеры опухоли, рецидив образования при обследовании через три месяца, пол и курение. Проведенный нами сравнительный анализ идентифицировал аналогичные прогностические факторы: размер и количество опухолей, наличие *carcinoma in situ*, низкую степень дифференцировки опухоли.

Кроме того, используемые онкологами для оценки риска рецидива и прогрессирования НМИРМП классификация EORTC [8] и схема Испанской группы онкоурологов (SUETO) [9], основанные на количестве новообразований, степени их дифференцировки, размерах, стадии и числе рецидивов, демонстрируют недостаточную диагностическую точность [10, 11].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых интегративных моделей, основанных на наиболее значимых и хорошо изученных клинко-морфологических параметрах, а также новых факторах, связанных с биологическими особенностями опухолевого роста. К таким факторам можно отнести параметры клеточного цикла.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали роль различных фаз клеточного цикла в диагностике и оценке риска развития рецидива у пациентов со злокачественными новообразованиями [12, 13]. В исследовании Е.В. Слепова и соавт. показано, что количество клеток во всех фазах клеточного цикла статистически значительно отличается у пациентов с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентами без признаков опухолевого или воспалительного поражения мочевых путей [14].

Увеличение доли клеток, находящихся в процессе деления, отражает интенсивные пролиферативные процессы, связанные с развитием злокачественного новообразования. Данное предположение также подтверждается изменениями относительного количества клеток, находящихся в фазах клеточного цикла до и после митоза. В свою очередь снижение доли клеток осадка мочи, находящихся в синтетической фазе, возможно, характеризует перераспределение всего клеточного пула в сторону активной пролиферации. Клетки, находящиеся в G0-фазе клеточного цикла, максимально направлены на выполнение определенной функции. Поэтому относительное содержание этих клеток может отражать уровень дифференцировки исследуемой ткани. С этой точки зрения снижение доли клеток, находящихся в периоде покоя, закономерно предшествует рецидивированию опухоли в дальнейшем [15].

Обнаруженные изменения согласуются с существующими теориями канцерогенеза в тканях мочевого пузыря [16, 17]. То, что в группе с рецидивирующим течением НМИРМП доля клеток осадка мочи, находящихся в синтети-

ческой фазе, больше, чем в группе без рецидива, может объясняться более активными пролиферативными процессами в уротелии.

Заключение

Сравнительный однофакторный анализ основных клинко-морфологических параметров и показателей клеточного цикла у больных НМИРМП выявил возможные предикторы рецидива заболевания: наличие гематурии и участков *carcinoma in situ*, размер опухоли от 0,5 до 1,0 см, мультицентричность опухолевого роста, локализацию поражения на боковых стенках мочевого пузыря, низкую степень дифференцировки опухоли, а также увеличение количества клеток осадка мочи в S-фазе.

При проведении дискриминантного анализа методом шагового отбора были отобраны следующие предикторы развития рецидива НМИРМП: относительное количество клеток в осадке мочи, находящихся в S- и G0-фазах клеточного цикла, общее количество опухолей в мочевом пузыре и наличие гематурии. Чувствительность данной модели составила 79,6%, специфичность – 72,6%, диагностическая точность – 74,6%.

Регрессионная модель Кокса идентифицировала в качестве статистически значимых предикторов рецидива заболевания удельный вес клеток осадка мочи в S-фазе и G0-фазе митотического цикла. Кроме того, точность модели значительно повышалась при включении таких клинко-морфологических показателей, как количество опухолей и наличие гематурии. Модель характеризовалась высокой специфичностью – 91,2%, чувствительностью 69,4%, общей диагностической точностью 84,5%.

Таким образом, разработанные с использованием различных математических методов интегративные модели установили в качестве статистически значимых предикторов рецидива НМИРМП схожие показатели: повышение удельного веса клеток осадка мочи в S-фазе, снижение их в G0-фазе, наличие гематурии и мультицентричность опухолевого роста. ☺



Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т. 15. № 2. С. 15–24.
2. Bray F, Ferlay F, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
3. Soubra A., Risk M.C. Diagnostics techniques in nonmuscle invasive bladder cancer // Indian J. Urol. 2015. Vol. 31. № 4. P. 283–288.
4. Леонов М.Г., Алексеенко С.Н., Тхаганко А.А. и др. Рецидивы рака мочевого пузыря и возможности цитологического метода их диагностики // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 9-3. С. 393–396.
5. Майсков И.И., Попков В.М., Блюмберг Б.И., Брилл Г.Е. Сравнительная оценка белков мочи как потенциальных маркеров в диагностике рака мочевого пузыря // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8. № 4. С. 21–27.
6. Ролевич А.И., Мириленко Л.В. Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии // Онкоурология. 2016. Т. 12. № 4. С. 119–130.
7. Брайерли Дж.Д., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2018.
8. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // Eur. Urol. 2006. Vol. 49. № 3. P. 466–475.
9. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette – Guerin: the CUETO scoring model // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 5. P. 2195–2203.
10. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109. № 6. P. 1460–1466.
11. Vedder M.M., Márquez M., de BekkerGrob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. № 6. P. e96849.
12. Passoni N., Gayed B., Kapur P. et al. Cell-cycle markers do not improve discrimination of EORTC and CUETO risk models in predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive high-grade bladder cancer // Urol. Oncol. 2016. Vol. 34. № 11. P. 485.e7–485.e14.
13. Shangguan X., Qian H., Jiang Z. et al. Cell cycle progression score improves risk stratification in prostate cancer patients with adverse pathology after radical prostatectomy // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2020. Vol. 146. № 3. P. 687–694.
14. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В. и др. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17–24.
15. Huang W.W., Yang J.S., Pai S.J. et al. Bufalin induces G0/G1 phase arrest through inhibiting the levels of cyclin D, cyclin E, CDK2 and CDK4, and triggers apoptosis via mitochondrial signaling pathway in T24 human bladder cancer cells // Mutat. Res. 2012. Vol. 732. № 1–2. P. 26–33.
16. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря // Альманах клинической медицины. 2015. № 41. С. 79–88.
17. Lacy S., Lopez-Beltran A., MacLennan G.T. et al. Molecular pathogenesis of urothelial carcinoma: the clinical utility of emerging new biomarkers and future molecular classification of bladder cancer // Anal. Quant. Cytol. Histol. 2009. Vol. 31. № 1. P. 5–16.

Assessing the Recurrence Risk of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer by Integrative Models

D.V. Chernyaev^{1,2}, Ye.V. Slepov, PhD², A.V. Mazayev², I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The main problem in the non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) treatment is the frequent recurrence of the disease. Many works are devoted to the search for clinical, morphological, cytological and molecular parameters for effective diagnosis of disease recurrence.

The work aim was the creation of mathematical models for predicting the recurrence risk in patients NMIBC based on clinical, morphological and urine sediment cell cycle parameters.

It was selected recurrence NMIBC predictors during discriminant analysis and multiple logistic regression analysis. There were the presence of hematuria, multicentric tumor growth, and the cell cycle S-phase and G0-phase in the sediment urine cells. Integrative mathematical models developed using these predictors. They made it possible to predict the development of NMIBC recurrent with high specificity, sensitivity, and overall diagnostic accuracy.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, hematuria, multicentric growth, cell cycle, urine sediment, mathematical model



6-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа

22–23 апреля 2021 г.

Конференция будет проходить в формате онлайн

Организаторы конференции

- Российское общество урологов
- Санкт-Петербургское общество урологов им. С.П. Федорова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова

Президент конференции

Багненко Сергей Федорович – академик РАН, профессор, ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Председатель оргкомитета конференции

Аль-Шукри Сальман Хасунович – заведующий кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор, главный внештатный специалист-уролог СЗФО, заслуженный врач РФ

Сопредседатель оргкомитета конференции

Ткачук Владимир Николаевич – заслуженный деятель науки РФ, председатель Санкт-Петербургского общества урологов им. С.П. Федорова, профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Секретарь оргкомитета конференции

Кузьмин Игорь Валентинович – профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, секретарь Санкт-Петербургского общества урологов им. С.П. Федорова

Основные научные вопросы конференции

- Организация урологической помощи
- Онкоурология
- Мочекаменная болезнь
- Современные методы хирургического лечения урологических заболеваний
- Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов
- Нейроурология
- Клиническая андрология
- Детская урология

В рамках конференции планируется проведение симпозиума, посвященного десятилетию научно-практического журнала для врачей «Урологические ведомости»

Заявки на доклады и материалы для публикации (тезисы докладов) принимаются оргкомитетом конференции до **20 марта 2021 г.** по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Заявка на доклад должна содержать название доклада, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные данные (телефон, электронная почта) докладчика.

Требования для представления тезисов докладов

Шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см, объем тезисов не более 2 страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Авторам тезисов обязательно указывать свои контактные данные – электронную почту и телефон.

Материалы конференции будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Урологические ведомости».

Электронная версия журнала будет выслана авторам и размещена на портале elibrary.ru.

Видеосессия

В рамках конференции планируется отдельная видеосессия. Для подачи заявки на участие в видеосессии необходимо предоставить видео с интересными операциями, клиническими случаями и т.п.

Требования к предоставляемым материалам

Длительность фильма не более 10 минут, размер видеофайла < 1 Гб,

название файла: ФамилияДокладчика.AVI

Вы можете переслать видеофайлы с помощью файлообменных сервисов <http://disk.yandex.ru> и <http://drive.google.com>

Ссылку на видеофайл следует отправить по электронной почте kuzminigor@mail.ru с заголовком ВИДЕО ДокладчикФИО, а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

Контакты для участников:

urolog.kaf@mail.ru; kuzminigor@mail.ru

Информация по данному учебному мероприятию предоставлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО



Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.В. Слепов, к.б.н.², Ю.В. Козина², Л.М. Куртасова, д.м.н., проф.¹, П.И. Скопин, д.м.н.³, А.А. Ивашин³

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В. и др. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48

В настоящее время радиотерапия является одним из основных методов лечения многих злокачественных новообразований, в том числе рака мочевого пузыря.

Целью работы стала оценка влияния лучевой терапии на показатели клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря, а также изменения этих параметров на фоне применения натрия дезоксирибонуклеата – препарата с радиопротекторной активностью.

Установлено изменение клеточного состава субпопуляций лимфоцитов периферической крови, обусловленное опухолевым поражением мочевого пузыря. Уход опухоли из-под иммунологического надзора сопровождается снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, а также цитотоксических популяций клеток. Радиотерапия усугубляет иммунодефицит. При добавлении радиопротектора восстанавливаются показатели клеточного иммунитета, в частности содержание Т- и В-лимфоцитов, а также стимулируется неспецифический иммунитет.

Ключевые слова: радиотерапия, рак мочевого пузыря, лимфоциты, радиопротектор, натрия дезоксирибонуклеат

Введение

В начале XX в. Жан Бергонье и Луи Трибондо сформулировали правило чувствительности живых клеток к ионизирующим излучениям [1]. Согласно предложенной закономерности, радиочувствительность клеток находится в прямой зависимости от частоты клеточных делений, продолжительности митотической стадии и степени их дифференцировки. Практическое применение это правило нашло в радиотерапии активно пролиферирующей опухолевой ткани.

Высокая эффективность лучевой терапии показана при ряде злокачественных опухолей, например раке мочевого пузыря (РМП).

В настоящее время единственным хирургическим методом лечения мышечно-инвазивного РМП считается цистэктомия. Однако отсутствие возможности создания адекватного резервуара и недостаточная адекватность функционирования путей оттока мочи в послеоперационном периоде способствуют развитию значительного количества ранних и поздних

осложнений [2]. В зависимости от стадии РМП, гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли применение ионизирующего излучения может иметь различные цели: радикальную, послеоперационную и паллиативную. Радикальные схемы лучевой терапии применяются при противопоказаниях к радикальной операции, в дополнение к трансуретральной резекции или гемирезекции мочевого пузыря у больных мышечно-инвазивным РМП, отказе больного от хирургического



лечения или тотальном поражении мочевого пузыря [3]. При немывшечно-инвазивном раке мочевого пузыря лучевую терапию используют с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна трансуретральная резекция, а также при высоком риске прогрессирования заболевания [4]. К сожалению, помимо опухольопосредованного угнетающего действия терапевтические дозы ионизирующего излучения могут оказывать негативное системное влияние на организм пациентов. Так, в ряде исследований показан иммуносупрессирующий эффект лучевой терапии [5, 6]. К сожалению, до настоящего времени не сформулированы подходы к коррекции радиационно-обусловленного иммунодефицита, поэтому изучение показателей иммунной системы, а также разработка подходов к управлению ими является перспективным направлением исследований.

Целью данной работы стала оценка влияния лучевой терапии на показатели клеточного иммунитета, а также изменения этих показателей на фоне применения препаратов с радиопротекторной функцией у больных РМП.

Материал и методы

В исследование включено 80 больных РМП в возрасте 44–67 лет (средний возраст – $59,20 \pm 7,3$ года), которые методом случайного отбора были разделены на две группы.

Первую группу (группу сравнения) составили 40 пациентов, которым проведен послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в конформном режиме. Первый этап: методами 3D-CRT и IGRT облучение мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки, зон регионарных лимфатических узлов до суммарной очаговой дозы (СОД) 46 Гр. Второй этап: облучение мочевого пузыря и паравезикальной клетчатки до СОД 60–64 Гр.

Во вторую (исследовательскую) группу вошли 40 больных РМП, пролеченных аналогичными мето-

дами с использованием препарата с радиопротективными свойствами – натрия дезоксирибонуклеата (Дерината). Раствор препарата 15 мг/мл, 5,0 мл вводили внутримышечно с первого дня лучевой терапии перед первым сеансом. Курсовое введение препарата продолжалось каждые 48 часов (через сутки), курс – десять инъекций (первый курс) с последующим 72-часовым перерывом. Повторные курсы проводились по аналогичной схеме – десять внутримышечных инъекций препарата в разовой дозе 5,0 мл раствора 15 мг/мл каждые 48 часов с 72-часовым интервалом (трое суток) между курсами вплоть до окончания лучевой терапии.

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинико-морфологическим и лабораторным характеристикам. Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации.

Контрольную группу представляли 35 практически здоровых доноров крови аналогичного возраста. Для оценки показателей клеточного иммунитета у пациентов проводили забор венозной крови. У каждого больного манипуляцию проводили дважды – до начала радиотерапии и через месяц после терапии. В контрольной группе биологические образцы забирались однократно.

Исследование фенотипических особенностей популяций клеток иммунной системы периферической крови выполняли методом проточной цитометрии с помощью прямой пятицветной иммунофлуоресценции.

Для дифференцировки лимфоцитов использовали моноклональные антитела (BD Bioscience, США), меченные FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5), PC7

(phycoerythrin-cyanin 7). Мануальный учет сигналов флуоресценции, соотнесенный с сигналами кластеров дифференцировки на поверхности лимфоцитов, проводился на основании уровня экспрессии молекулы CD45 и по боковому светорассеянию либо прямому и боковому светорассеянию. Подсчет относительного количества субпопуляций лимфоцитов осуществляли относительно общей фракции лимфоцитов.

На основании анализа были получены данные об относительном и абсолютном содержании Т-лимфоцитов (CD3+клетки), В-лимфоцитов (CD19+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), Т-регуляторных лимфоцитов (CD3+CD4+CD25hiCD127low), натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+), NKT-лимфоцитов (CD3+ CD16+CD56+).

В связи с распределением показателей, отличным от нормального, полученные данные описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (С25 и С75). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования у больных РМП выявлены изменения клеточных субпопуляций лимфоцитов, отражающие иммуносупрессорное воздействие опухоли на организм (таблица).

Так, снижение содержания В- и Т-лимфоцитов в группе больных относительно группы здоровых (в 1,2 и 1,5 раза соответственно) сопровождалось уменьшением относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров. Наблюдалась также тенденция к снижению Т-хелперов в периферической крови.

Опухоли различных гистологических типов и локализаций в процессе канцерогенеза приобретают свойства, обуславливающие их взаимодействие с системой



Показатели клеточного иммунитета больных РМП до и после лучевого лечения, Ме (С25; С75)

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	Группа больных РМП до лучевого лечения (n = 80)	Группа сравнения (n = 40)	Исследовательская группа (n = 40)	p
	1	2	3	4	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,50 (3,89; 9,01)	7,26 (6,23; 8,12)	4,75 (3,86; 5,65)	5,70 (3,47; 6,88)	P ₂₋₃ < 0,05
Лимфоциты, %	28,60 (20,03; 38,14)	30,05 (24,50; 35,70)	12,85 (10,00; 18,30)	12,00 (11,20; 14,80)	P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,86 (1,30; 2,48)	2,09 (1,59; 2,42)	0,65 (0,51; 0,81)	0,6 (0,54; 0,86)	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
CD3+CD45+-лимфоциты, %	73,33 (67,74; 75,09)	48,43 (5,99; 66,30)	39,61 (1,32; 56,86)	74,97 (69,29; 86,72)	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,01
CD3+CD45+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,36 (1,26; 1,40)	1,01 (0,13; 1,39)	0,26 (0,01; 0,37)	0,45 (0,42; 0,52)	P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05
CD3+CD4+-лимфоциты, %	37,75 (28,43; 46,87)	33,35 (3,38; 36,44)	29,03 (2,66; 33,08)	41,49 (31,46; 49,09)	P ₂₋₃ < 0,05
CD3+CD4+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,70 (0,53; 0,87)	0,70 (0,07; 0,76)	0,19 (0,02; 0,22)	0,25 (0,19; 0,29)	P ₁₋₃ < 0,05
CD3+CD4+CD25hiCD127low-лимфоциты, %	2,50 (1,68; 3,25)	2,31 (1,70; 2,96)	4,33 (3,89; 6,52)	2,55 (1,51; 4,08)	P ₁₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05
CD3+CD4+CD25hiCD127low-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,05 (0,03; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,03 (0,03; 0,04)	0,02 (0,01; 0,02)	P ₃₋₄ < 0,05
CD3+CD8+-лимфоциты, %	29,26 (25,46; 38,13)	21,82 (7,33; 32,59)	18,28 (0,80; 21,14)	41,91 (36,32; 43,99)	P ₁₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,01
CD3+CD8+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,54 (0,47; 0,71)	0,46 (0,15; 0,68)	0,12 (0,01; 0,14)	0,25 (0,22; 0,26)	P ₁₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05
CD3-CD16+CD56+-лимфоциты, %	12,65 (9,42; 15,21)	9,22 (4,83; 22,99)	7,82 (2,48; 17,55)	11,04 (9,06; 17,09)	P ₁₋₃ < 0,05
CD3-CD16+CD56+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,24 (0,18; 0,28)	0,19 (0,10; 0,48)	0,05 (0,02; 0,11)	0,07 (0,05; 0,10)	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
CD3+ CD16+CD56+-лимфоциты, %	6,57 (3,19; 10,49)	5,46 (1,24; 8,31)	4,76 (0,59; 10,51)	9,69 (5,00; 13,77)	P ₃₋₄ < 0,01
CD3+ CD16+CD56+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,12 (0,06; 0,20)	0,11 (0,03; 0,17)	0,03 (0,00; 0,07)	0,06 (0,03; 0,08)	P ₁₋₃ < 0,05
CD19+CD45+-лимфоциты, %	11,45 (10,44; 16,59)	9,26 (6,22; 12,53)	7,60 (6,48; 11,46)	11,67 (10,55; 15,57)	P ₁₋₃ < 0,05
CD19+CD45+-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,21 (0,19; 0,31)	0,19 (0,13; 0,26)	0,05 (0,04; 0,07)	0,07 (0,06; 0,09)	P ₁₋₃ < 0,05

иммунитета [7]. Могут иметь место так называемый уход из-под иммунологического надзора за счет модуляции опухолевых антигенов, исчезновение их с поверхности мембран и нейтрализация антител растворимыми опухолевыми факторами. Другой механизм взаимодействия проявляется в подавлении клеточного и гуморального иммунитета за счет синтеза противовоспалительных цитокинов и активации Т-регуляторных субпопуляций лимфоцитов [8, 9]. Природа указанных феноменов недостаточно

изучена. При этом наблюдается изменение показателей иммунной системы. Данный феномен находит отражение и в настоящем исследовании.

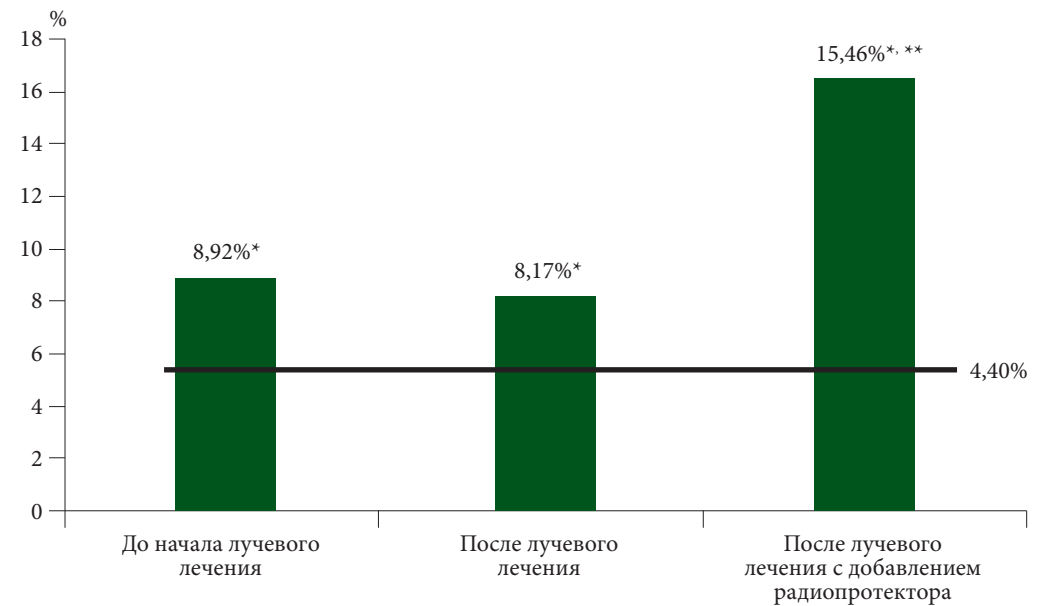
На фоне лучевой терапии больным РМП усугубляются существующие изменения до состояния клеточного иммунодефицита (таблица). После воздействия терапевтических доз ионизирующего излучения обнаруживается снижение содержания практически всех исследуемых популяций клеток, за исключением увеличения Т-регуляторных лимфоцитов

в 1,7 раза относительно здоровых доноров и почти в два раза – относительно показателей до начала лечения.

Известно, что облучение клеток высокими дозами ионизирующего излучения способно нарушить нормальное функционирование неспецифических механизмов системы иммунитета [10, 11], к которым относятся комплекс гуморальных (например, интерфероны и факторы системы комплемента) и клеточных факторов (в частности, клеток-фагоцитов и клеток с цитотоксиче-



ской функцией). В то же время адаптивный иммунитет, формируемый за счет приобретенных в процессе жизнедеятельности свойств Т- и В-лимфоцитов отвечать на антигены высокоизбирательно, чувствителен к действию самых низких доз радиации. Высокая радиочувствительность зрелых популяций лимфоцитов приводит к их гибели в первые дни после облучения. Это может являться причиной снижения общего количества Т-лимфоцитов в данной группе пациентов после радиотерапии. Кроме того, показаны изменения в пуле поверхностных клеточных рецепторов на В- и Т-лимфоцитах, что приводит к изменениям их функциональной активности. Утрата имеющихся на их поверхности клеточных рецепторов для различных антигенов связана с вмешательством ионизирующего излучения в процесс реаранжировки генов TCR (T-cell receptor – антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов). Вследствие изменения экспрессии молекул адгезии после облучения нарушается распределение лимфоцитов в крови и лимфоидных органах и фактически искажается пространственная организация системы клеточного иммунитета. Снижение числа лимфоцитов, угнетение цитотоксических функций клеток иммунной системы после лучевого лечения наряду с гранулоцитопенией являются причинами развития инфекционных осложнений у данной категории больных. Увеличение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, по всей вероятности, компенсаторная реакция на снижение количества опухолевых антигенов за счет уменьшения активно пролиферирующей опухолевой ткани в результате проведенного лечения. Применение препарата с радиопротекторными свойствами (натрия дезоксирибонуклеинат – Деринат) в другой группе больных позволило получить данные для оценки влияния лекарственной терапии на восстановление функций клеточного иммуни-



* Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

** Достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$).

Примечание. Линия отражает показатели контрольной группы.

Уровень моноцитов у больных РМП до и после лучевой терапии

тета после лучевого лечения (таблица). Так, уровень Т-лимфоцитов в этой группе больных после лучевого лечения соответствовал показателям в контрольной группе и значительно превосходил в данной временной точке (в 1,9 раза) параметры пациентов без поддерживающей радиопротекторной терапии. Восстановление показателей до уровня контрольной группы наблюдалось также в отношении В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-регуляторных лимфоцитов, натуральных киллеров. Уровни Т-цитотоксических лимфоцитов и НКТ-клеток превышали показатели как здоровых доноров (в 1,4 и 1,5 раза соответственно), так и пациентов без терапии натрия дезоксирибонуклеатом более чем в два раза.

Помимо радиопротекторного эффекта натрия дезоксирибонуклеат проявляет иммуномодулирующий эффект. Следует отметить, что основной физиологический механизм иммунотропного действия дериватов ДНК принято связывать с воздействием на Toll-подобные рецепторы 9-го типа (TLR9), которые распознают консервативные структуры

микроорганизмов и активируют врожденный иммунный ответ. Такие рецепторы экспрессируются дендритными клетками, натуральными киллерами и антигенпрезентирующими клетками [8, 12]. Стимулирование неспецифических естественных клеточных механизмов иммунной системы приводит к увеличению содержания популяций цитотоксических лимфоцитов – натуральных киллеров, НКТ-клеток и Т-киллеров. Постоянство содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в разных группах пациентов отражает свойство поддерживать толерантность к собственным антигенам организма.

Другой популяцией клеток, экспрессирующих TLR9, являются моноциты и макрофаги [8, 12]. В ходе исследования было обнаружено, что у больных РМП содержание моноцитов в периферической крови в два раза выше, чем у пациентов контрольной группы (рисунок).

Радиотерапия не оказывала значимого влияния на содержание моноцитов в периферической крови, тогда как сочетанное лечение с радиопротектором способ-



ствовало повышению в 1,8 раза относительно уровня, зафиксированного до начала лечения, и в 3,7 раза – относительно показателей здоровых доноров.

Заключение

Процессы канцерогенеза при развитии РМП опосредуют изменение клеточного состава субпопуляций лимфоцитов периферической

крови. Снижение относительного содержания Т- и В-лимфоцитов, а также цитотоксических популяций клеток отражает закономерности ухода опухоли из-под иммунологического надзора. На этом фоне радиотерапевтическое лечение усугубляет иммунодефицит, что может привести к повышенному риску инфекционных осложнений.

Радиопротектор натрия дезоксирибонуклеат, используемый в качестве сопроводительной терапии при лучевом лечении, оказывает иммуномодулирующее влияние, восстанавливает показатели клеточного иммунитета, в частности содержание Т- и В-лимфоцитов, а также стимулирует неспецифический иммунитет за счет активации его фагоцитарного и цитотоксического звена. ☺

Литература

1. Bergonie J., Tribondeau L. De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle // Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences. 1906. Vol. 143. P. 983–985.
2. Долгих Д.В., Широкопад В.И., Долгих В.Т. Лечение больных раком мочевого пузыря // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. № 1. С. 6–12.
3. Терапевтическая радиология. Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
5. Балдуева И.А., Зозуля А.Ю., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 3s1. С. 23–25.
6. Marconi R., Strolin S., Bossi G., Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: is the biologically effective dose a relevant physical trigger? // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. № 2. P. 1–16.
7. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 3. С. 127–130.
8. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Учебник. М.: Медицина, 2000.
9. Diefenbach A., Raulet D.H. The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity // Immunol. Rev. 2002. Vol. 188. P. 9–21.
10. Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Гельфгат Е.Л. и др. Отдаленные последствия влияния малых доз радиации на иммунную систему человека // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. Т. 25. № 2. С. 59–64.
11. Hekim N., Cetin Z., Nikitaki Z. et al. Radiation triggering immune response and inflammation // Cancer Lett. 2015. Vol. 368. № 2. P. 156–163.
12. Sharma R.K., Sehgal S. Direct engagement of TLR9 ligand with T helper cells leads to cell proliferation & up-regulation of cytokines // Immunol. Invest. 2019. Vol. 48. № 1. P. 79–95.

Management of Cell Immunity Parameters in Patients with Bladder Cancer After Radiotherapy

R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.V. Slepov, PhD², Yu.V. Kozina², L.M. Kurtasova, PhD, Prof.¹, P.I. Skopin, PhD³, A.A. Ivashin³

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ N.P. Ogarev National Research Mordovian State University

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Today radiotherapy is one of the main methods for many malignant neoplasms therapy, including bladder cancer. The work purpose was assess the effect of radiotherapy on the cell immunity parameters in patients with bladder cancer, as well as changes in these parameters during the use of radioprotector – sodium deoxyribonucleate. A change in the cellular composition of peripheral blood lymphocytes subpopulations, caused by the carcinogenesis processes during the bladder cancer, was found. Tumor escaped from immunological supervision is accompanied by a decrease in the content of T- and B-lymphocytes, and cytotoxic cell populations. Radiotherapy increases immunodeficiency. After radioprotector added the cell immunity parameters restored, in particular the content of T- and B-lymphocytes, also stimulated nonspecific immunity.

Key words: radiotherapy, bladder cancer, lymphocytes, radioprotector, sodium desoxyribonucleate

Деринат®

В ОНКОЛОГИИ

• ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ,
РАННИХ И ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ХИМИО- и/или ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹⁻³

• СНИЖЕНИЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ТОКСИЧНОСТИ
ХИМИОПРЕПАРАТОВ⁴



www.derinat.ru

¹ – Изучение эффективности применения Дерината для коррекции иммунного статуса при химиотерапии больных раком молочной железы / А.Б. Петров // Труды всемирного конгресса по клинической и иммунной патологии 02-06.12.2002. – Сингапур. – С.285.

² – Наружное применение Дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций / М.Т. Кулаев с соавт. // Креативная хирургия и онкология, – №1, – 2009. – С.35-39.

³ – Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы / Р.А. Зуков с соавт. // Сибирское медицинское обозрение, – №2, – 2018. – С.100-105.

⁴ – Применение Дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы / Н.А. Огнерубов с соавт. // НПРЖ – Медицина экстремальных ситуаций, – №4, – 2012. – С.17-20.



Роль радиопротекторов и иммуностропов в профилактике лучевых реакций и осложнений

Ю.В. Козина¹, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.В. Слепов, к.б.н.¹, Е.В. Козина, д.м.н.²

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Козина, yulya_bik@mail.ru

Для цитирования: Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммуностропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57

Обзор посвящен медикаментозной профилактике и лечению лучевых реакций и осложнений у онкологических больных. Поиск оптимальных радиопротекторов сохраняет свою актуальность и в настоящее время. Идеальный радиопротектор должен обладать цитопротекторными, регенерирующими, антиоксидантными, стимулирующими иммунную систему свойствами. В обзоре описаны патогенетические аспекты, методология применения, эффективность радиопротекторов химического и природного происхождения, препаратов с выраженным иммуностропным эффектом. Использование единственного радиопротектора химического происхождения – пролекарства амифостин признано нецелесообразным в широкой клинической практике ввиду высокой токсичности и неудобства введения. С целью профилактики химиолучевых повреждений обсуждается возможность использования антиоксидантных, противовоспалительных свойств малотоксичных радиопротекторов природного происхождения: флавоноидов, фенольных кислот, ликопина, алкалоидов, полисахаридов, фитогормонов. В качестве элементов сопроводительной терапии апробирована группа иммуномодуляторов. Применение синтетических иммуностропов (левамизол, Ликопид, Имунофан, Полиоксидоний, Галавит, Глутоксим, тетрахлордекаоксид) целесообразно в послеоперационном периоде. Природные иммуномодуляторы (Эрбисол, Деринат) демонстрируют эффективность на разных этапах комплексного лечения злокачественных опухолей. Выраженные иммуномодулирующие, противовоспалительные, регенерирующие, гемопоэтические эффекты характерны для препаратов дезоксирибонуклеиновой кислоты. Их применение обоснованно на этапе полихимиотерапии, конкурентной химиолучевой и лучевой терапии для стимуляции гемопоэза, снижения кардио- и миелотоксичности проводимого лечения. Универсальность ДНК-препаратов повышает вероятность проведения полных и непрерывных курсов радиотерапии вплоть до радикальных, способствует удлинению безрецидивного периода болезни, улучшает качество жизни пациентов. Расширяющаяся доказательная база клинической эффективности обуславливает целесообразность продолжения исследований, разработки стандартов, клинических рекомендаций по оптимизации сопроводительной терапии химиолучевого лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевые осложнения, радиопротекторы, иммуномодуляторы, Деринат

Проблема профилактики лучевых реакций и осложнений, сопровождающих радиотерапию злокачественных опухолей, остается актуальной. Оптимизация подходов

к лучевой терапии (ЛТ) больных злокачественными новообразованиями предполагает использование радиопротективных методов защиты здоровых тканей, окружающих опухоль,

повышение степени переносимости ЛТ, проведение полных и непрерывных курсов облучения, в том числе в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ), профилактики развития



лучевых повреждений и проч. [1, 2]. Согласно фармакологической классификации, предложенной Программами исследований Национального института рака, в зависимости от сроков введения радиопротекторы могут быть использованы с целью защиты, смягчения действия ионизирующей радиации и в качестве терапевтических агентов [3, 4].

Защитные радиопротекторы вводят перед ЛТ для предотвращения развития острых или хронических лучевых повреждений. Смягчители применяют во время проведения курса радиотерапии или вскоре после его завершения до появления симптомов лучевых реакций. Действие таких средств направлено на уменьшение лучевого влияния на нормальные ткани. Терапевтические агенты используют после появления симптомов лучевых повреждений для их купирования [4]. При этом идеальное радиопротекторное средство помимо предотвращения прямого острого или хронического воздействия на нормальные ткани должно легко дозироваться и сохранять радиочувствительность новообразования [5]. Наиболее известными механизмами радиопротекции являются антиоксидантный, противовоспалительный, процесс репарации ДНК и восстановления клеток, модуляция регенерации кровяных клеток и стимуляция иммунной системы, молекулярная радиопротекция, в том числе повышение экспрессии белков теплового шока [6]. Поиску оптимального радиозащитного средства посвящен ряд исследований. Ввиду высокой эффективности предметом активного изучения остаются химические радиопротекторы. Однако их применение ограничивается высокой токсичностью, побочными эффектами и высокой стоимостью. Единственным химическим радиопротектором, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, в настоящее время является аминорадиотил амифостин (тиофосфат). Свои цитопротективные свойства органическое тиофосфатное пролекарство амифостин проявляет за счет более высокой активности щелочной фосфатазы в клетках здоровых тканей по сравнению с опухолевыми [6]. При этом, как сообщают M. Szejka и соавт., его недостаточно широкое исполь-

зование обусловлено существенным уровнем токсичности (может провоцировать системную гипотонию), коротким и четко регламентированным периодом введения – 15–30 минут до начала облучения, только внутривенным введением [7, 8].

Активно изучаются радиопротективные свойства природных соединений – растений и фитохимических веществ. За счет меньшей токсичности и большей доступности они считаются наиболее предпочтительными [6].

К известным веществам и соединениям, обладающим радиопротекторным действием, относятся флавоноиды, фенольные кислоты, стилбены, ликопин, алкалоиды, пептиды, полисахариды и фитогормоны, а также чеснок, зеленый чай, яблоки, цитрусовые и имбирь [8].

Согласно данным анализа результатов 24 исследований, проведенных на лабораторных животных и культивируемых клетках человека и животных в формате «случай – контроль», гликозид флавонона гесперидин снижает окислительный стресс и активность воспалительного процесса во всех исследованных тканях, защищает ДНК от повреждений, увеличивая показатель 30- и 60-дневной выживаемости, демонстрируя антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические свойства. Наилучшая радиопротекция достигается при введении гесперицина перед облучением [9–12]. Введение флавоноида апигенина, содержащегося в листьях и стеблях многих диетических овощей и фруктов, а также в напитках растительного происхождения, таких как чай и вино, за час до облучения Co-60 лимфоцитов периферической крови человека значительно уменьшает повреждение лимфоцитарной ДНК (снижается количество дицентрических, ацентрических фрагментов, ацентрических колец), число индуцированных излучением аномалий – микроядер, нуклеоплазматических мостиков и проч. N. Vegum и соавт. сообщают о способности апигенина защищать лимфоциты от индуцированных гамма-излучением цитогенетических изменений [13].

Соевый изофлавоон генистеин помимо защитных свойств, опосредуемых комбинацией внутриклеточного свободнорадикального, антиоксидантного и противовоспалительного эффектов,

демонстрирует возможность частичного смягчения позднего радиационно-индуцированного повреждения легких у облученных крыс на срок не менее 28 недель облучения даже после прекращения его применения в течение 14 недель [14]. Клинические данные показывают, что генистеин уменьшает кишечные, мочевые и андроген-депривационные побочные эффекты ЛТ, проводимой по поводу рака предстательной железы [15].

Производное флавоноида рутин троксерутин поглощает свободные радикалы, производные кислорода. Во время ЛТ по поводу рака головы и шеи введение смеси кумарина и троксерутина обеспечивает защиту слизистой оболочки полости рта и слюнных желез [16]. Предполагаемые молекулярные механизмы радиопротекции троксерутином включают активацию АКТ и ингибирование JNK, что приводит к снижению радиационно-индуцированной активации PTEN [17]. Радиопротекторные свойства растительных полифенолов объясняют их мощным антиоксидантным эффектом. Несмотря на неуточненный механизм полифенолов, таких как хлорогеновая и хиновая кислота [18], содержащихся в кофейных зернах [19], N. Cinkilic и соавт. наглядно продемонстрировали их радиопротекторный эффект в виде защиты ДНК неканцерогенных лимфоцитов человека от повреждения рентгеновским излучением. Показано, что хиновая кислота уменьшает количество повреждений ДНК на 5,99–53,57%, хлорогеновая – на 4,49–48,15% [18].

Базовым полифенольным компонентом зеленого чая является эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), известный как мощный поглотитель свободных радикалов. После проведения мастэктомии с последующей адъювантной лучевой терапией 49 больных ежедневно, начиная с момента появления признаков дерматита первой степени и заканчивая двумя неделями после завершения ЛТ, применяли EGCG, что позволило уменьшить выраженность болевого синдрома в 85,7% случаев, чувство жжения – в 89,8%, зуд – в 87,8%, тянущие ощущения – в 71,4% и болезненность – в 79,6% случаев. На основании этих данных авторы сделали вывод о целесообразности местного применения EGCG в качестве средства

лечения радиационно-индуцированного дерматита [20]. Те же авторы отметили способность EGCG повышать уровень нескольких антиоксидантных ферментов, включая глутаматцистеинлигазу, супероксиддисмутазу и гемоксигеназу-1 (НО-1), как *in vitro*, так и *in vivo* [20].

В эксперименте на мышцах показаны радиопротекторные эффекты EGCG против лучевых повреждений, измеряемые индексом селезенки, гематологическими параметрами, концентрацией малонового диальдегида и активностью супероксиддисмутазы [21, 22]. Монофенольный фенолпропаноид – феруловая кислота, содержащаяся в том числе в кофейных зернах и листьях зеленого чая, также обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью, что указывает на ее потенциальные защитные эффекты против радиационно-индуцированной токсичности [23].

К группе природных фенольных антиоксидантов с сильным АФК-продуцирующим свойством, повышающим репаративную активность ДНК, относится 3,4-метилendioксифенол (сезамол), входящий в состав семян кунжута и кунжутного масла. В ходе эксперимента отмечались ослабляющее индуцированное радиационным воздействием повреждение желудочно-кишечного тракта, структур ДНК в кровяной системе мышшей [24, 25], снижение генотоксичности в клетках костного мозга [26].

Псоралидин – биологически активное природное фенольное соединение из псоралеи лецинолистной также продемонстрировал потенциал в качестве радиопротектора благодаря противовоспалительному действию на фибробласты легких человека и мышшей. В частности, псоралидин снижает экспрессию индуцированных излучением циклооксигеназы (COX2) через регуляцию путей NF- κ B и PI3K/Akt и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-1-альфа/бета, ICAM-1 [27]. Среди других природных радиопротекторов обращают внимание производное танина бергенин, куркуминоид куркумин, антоцианид дельфинидин, каротиноид ликопин и проч. [6]. Бергенину свойственно антигепатотокси-

ческое, противоязвенное, противовоспалительное, нейропротекторное и иммуномодулирующее действие [28]. Дельфинидин (морковь, помидоры, красный лук) обладает сильным противовоспалительным действием и самой сильной антиоксидантной активностью благодаря наличию в его структуре многих гидроксильных радикалов [29]. Кроме того, он защищает нормальные ткани от высокого линейного излучения переноса энергии, такого как излучение протонов, что делает его перспективным радиопротектором [29, 30].

К. Hamilton и соавт. приводят данные о повышении индекса качества жизни у мужчин, получающих радиотерапию по поводу рака предстательной железы, в результате уменьшения степени выраженности постлучевого цистита на фоне использования антоцианов и проантоцианидинов, а также флавоноидов, содержащихся в клюквенных капсулах [31].

Предварительное применение содержащегося в красных фруктах и овощах ликопина значительно снижает частоту микроядер, дицентрических аберраций и транслокаций в облученных лимфоцитах человека и гепатоцитах крыс, уменьшает радиационно-индуцированную активность процесса перекисидации липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу [32]. О выраженном клиническом радиопротекторном эффекте куркумина сообщается в работе V. Verma [33]. Установлено, что куркумин профилактирует развитие лучевого дерматита, пневмонита, катаракты, миелосупрессии, мукозита/энтерита, вторичных злокачественных опухолей, прежде всего за счет противовоспалительных свойств – снижения продукции провоспалительных молекул, нормализации баланса антиоксидантов и окислителей [33].

Сохраняется интерес к радиопротекторным свойствам витамина С. По мнению M.S. Alexander и соавт., при внутривенном введении фармакологического аскорбата (P-AscH) можно достичь его концентрации, обеспечивающей одновременно селективную цитотоксичность вещества по отношению к опухолевым клеткам и подавление радиационно-индуцированного

повреждения нормальных клеток. На примере пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы показано уменьшение радиационно-индуцированного повреждения кишечника, отложений коллагена и выраженности окислительного стресса в не пораженных опухолью тканях. Пероральное применение P-AscH не ассоциируется с подобным эффектом [34].

Наряду с классическими представителями группы радиопротекторов в качестве метода профилактики и лечения осложнений полихимио- и радиотерапии признаны получили препараты с выраженным иммуностропным эффектом. С этой целью в клинической практике применяют иммуномодуляторы различных фармакологических групп. В соответствии с различными классификациями, их подразделяют по происхождению и механизму действия [35].

Установлено, что способность активировать мононуклеарные фагоциты с последующим ростом их цитотоксического воздействия, нейтрофилы и NK-клетки присуща препаратам микробного происхождения, таким как Рибомунил, Имудон, натрия нуклеинат [35].

Тимические пептиды (Тактивин, Тималин, Миелопид) работают на протяжении всего периода противоопухолевой терапии, в том числе в качестве сопроводительного лечения на фоне ЛТ рака легкого, тела матки, молочной железы, воздействуют на клеточное звено иммунитета, оказывая влияние на пролиферативные процессы и дифференцировку Т-лимфоцитов; инициируют продукцию интерферонов (ИФН), ФНО и т.д. [36].

По мнению ряда авторов, при использовании иммунокорректирующих пептидов стабилизируется лейко- и лимфопоэз, восстанавливается лимфоцитарный ответ на митогенные стимулы и в целом снижается частота лучевых повреждений и химиотерапевтических осложнений [37, 38]. Однако в настоящее время препараты данной группы признаны недостаточно эффективными и в клинической практике уступают синтетическим аналогам [38].

Группа синтетических иммуномодуляторов неоднородна. Левамизол, обладая подобным механизмом действия, также влияет на Т-звено иммунитета,

индуцирует ИЛ-2, активирует выработку естественных клеток-киллеров. У больных колоректальным раком на фоне приема левамизола усиливается противоопухолевый эффект ПХТ [39]. Помимо выраженного противовоспалительного эффекта при упорно рецидивирующих заболеваниях различной этиологии Ликопид демонстрирует существенное дезинтоксикационное действие. Кроме того, на фоне его применения снижается частота возникновения лучевых циститов и циститов при проведении дистанционной гамма-терапии и сочетанной ЛТ, начатых на 11–14-й день после хирургического лечения у женщин с аденокарциномой матки, что положительно отражается на качестве их жизни (по шкале Карновского) [38, 40].

Иммунокоррекция Имунофаном считается целесообразной для всех пациентов с онкопатологией благодаря отсутствию у него простагландиновой зависимости, что помогает организму поддерживать противоопухолевый иммунитет, профилактировать периканкротное воспаление [38]. Профилактическое использование данного иммуномодулирующего средства до и после химиолучевой терапии у 54 больных раком шейки матки третьей стадии позволило снизить частоту и степень выраженности побочных эффектов лечения, а в случае их возникновения сократить сроки купирования [41]. Выраженным иммуностропным действием характеризуется препарат Полиоксидоний. Вследствие его направленного действия на процесс фагоцитоза возрастает активность системы макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток. Благодаря увеличению продукции цитокинов лимфоцитами и моноцитами активируется как клеточное, так и гуморальное звено иммунной системы. Помимо иммуномодулирующего определены мембраностабилизирующее, антиоксидантное, детоксикационное свойства данного вещества [38]. При оценке переносимости химиолучевого лечения больными раком молочной железы (РМЖ), получавшими Полиоксидоний, осложнения не зафиксированы. Достижение данного эффекта происходило на фоне увеличения среднего количества лейкоцитов, нормализации содержания CD3+, CD4+, CD16+ [36].

Галавит активирует антиген-представительскую функцию макрофагов, но в случае гиперактивации последних способен ингибировать образование провоспалительных цитокинов, при недостаточности которых начинает стимулировать выработку ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2. Известно, что Галавит формирует противоионифекционную защиту, повышает регенераторные способности тканей, проявляет детоксикационные свойства [42].

Применение тиопозтина глутоксима направлено на повышение восприимчивости клеток опухоли к радио- и химиотерапии. Он помогает активировать пролиферацию нормальных клеток, их дифференцировку, способствует апоптозу трансформированных клеток. Глутоксим влияет на эндогенную продукцию ИЛ-4, -6, -8, -10, -12 и эритропоэтина. Регулирует экспрессию генов, включающих альфа-цепь ИЛ-2, ФНО, ИФН альфа и гамма, генов *c-fos*, *Wax* и *Bcl-2*.

После комбинированного лечения у больных раком яичников, мочевого пузыря и новообразований других локализаций терапия глутоксिमом способствовала стабилизации и улучшению клинико-биохимических и иммунологических показателей, что сопровождалось повышением качества жизни пациентов [43].

ТСДО/WF10 (тетрахлордекаоксид/ macrokine, immunokine) – химически стабилизированная матрица хлорита, индуцирующая естественный иммунитет и реализующая механизмы клеточной защиты через естественные клетки-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты и систему «моноцит – макрофаг». Обладает мощным противовоспалительным действием, уменьшает гематурию и вероятность ее рецидива, снижает медикаментозную нагрузку антибиотиками и спазмолитиками. Ответ на проводимое лечение лучевых циститов достигает 80% [44]. Говоря об иммуностропных веществах природного происхождения, нельзя не сказать о *Ganoderma lucidum* (трутовике лакированном) с противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. На фоне применения указанного вещества у пациентов одновременно увеличивается содержание CD3, CD4 и CD8 на 3,91% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,92–5,90; $p < 0,01$) и 3,05% (95% ДИ 1,00–5,11;

$p < 0,01$), незначительно повышается активность лейкоцитов, НК-клеток и соотношение CD4/CD8, что способствует улучшению качества жизни. Подобные изменения происходят на фоне высокой регрессии новообразований у пациентов, получавших *G. lucidum* наряду с химиолучевым лечением [45].

К иммуномодуляторам и репарантам природного происхождения относят также препарат Эрбисол, полученный из ткани куриных эмбрионов, содержащий гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Эрбисол активирует Th1-хелперы, Т-киллеры и ингибирует активность Th2-хелперов и В-лимфоцитов, восстанавливая специфический клеточный иммунитет. Вследствие активации макрофагов и естественных клеток-киллеров препарат индуцирует синтез эндогенных ИФН и ФНО, препятствующих росту и метастазированию злокачественных новообразований. Больные, сочетающие химиолучевое лечение с Эрбисолом, отмечают лучшую переносимость терапии – явления вегетативных нарушений, диспепсии, болевых ощущений минимальны. Гемо- и иммунограммы по ряду показателей соответствуют таковым условно здоровых людей. Благодаря таким свойствам Эрбисол рекомендуют к применению как в процессе лечения, так и в межкурсовые периоды, что, по мнению ряда исследователей, увеличивает продолжительность безрецидивного периода болезни и жизни в целом [10, 46].

Еще один природный иммуномодулятор – Деринат – препарат, получаемый из молок рыб семейства осетровых, представляющий собой натриевую соль двухспиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты с молекулярной массой 270–500 кДа [35]. Согласно результатам проведенных исследований, натрия дезоксирибонуклеат обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, регенерирующим, гемопозитическим эффектами [47]. Считается, что применение данного иммуностропного средства целесообразно у всех пациентов с онкопатологией, получающих курсы ПХТ или химиолучевую терапию. Ввиду активного влияния на систему гемопоза, существенного дезинтоксика-

ционного эффекта использование Дерината способствует снижению уровня миело- и кардиотоксичности у больных указанной категории. Известно, что Деринат благоприятно влияет на костномозговое кроветворение, способствует регенерации слизистой оболочки влагалища, кишечника, ротовой полости, а также ускоряет рубцевание лучевых язв и некроза кожи [35, 48, 49].

Наиболее подробно изучен спектр корректирующих свойств Дерината у пациентов, получающих комплексное лечение по поводу РМЖ [35, 48, 49]. Десятидневный курс лечения внутримышечным введением Дерината (750 мг) в ходе комплексного лечения больных РМЖ второй-третьей стадии позволил восстановить количественный состав Т-хелперов, NK-клеток, повысить в 1,5 раза значение иммунорегуляторного индекса, приблизить уровень содержания лейкоцитов крови к нормальному [49]. Иммуномодулирующее лечение возможно на всех этапах лечения онкопатологии. Наиболее обоснованным показанием к назначению иммунокоррекции представляется состояние после удаления первичного новообразования, в том числе при сохраняющихся метастазах, поскольку вероятность достижения противоопухолевой устойчивости выше при минимальном количестве опухолевых клеток в организме больного или их отсутствии [50]. Не случайно некоторые авторы в раннем послеоперационном периоде рекомендуют применять Полиоксидоний, Галавит, Ликопид, Имунофан и таким образом воздействовать на систему мононуклеарных фагоцитов, профилируя послеоперационные инфекционные осложнения. Кроме того, показано применение тимических препаратов (Тактивина, Тималина), модулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, увеличивающих продукцию ИЛ-2 и его рецепцию чувствительными клетками [36]. В процессе лучевого лечения и ПХТ приоритетными могут быть препараты антитоксического действия и средства, предупреждающие развитие лейкопении, – Полиоксидоний, Глутоксим, Эрбисол [36]. Для коррекции лучевых повреждений наиболее предпочтительны препараты антиоксидантной и репаративной

направленности – Имунофан, Полиоксидоний, Деринат [36].

Н.Э. Прохач и соавт. указывают на целесообразность использования Дерината в качестве антиоксидантного и репаративного средства для коррекции осложнений радиотерапии, вместе с тем отрицают его универсальность в пользу таких иммуномодуляторов, как Полиоксидоний, Имунофан, Глутоксим. По данным тех же авторов, при ПХТ и лучевой терапии предпочтение следует отдавать Полиоксидонию, Глутоксиму, Эрбисолу, характеризующимся мощными антиоксидантными свойствами и способным эффективно противостоять лейкопении [36]. В то же время Э.Н. Каплина и соавт. указывают на универсальность Дерината как метаболического модулятора [51]. Для начального этапа острого лучевого повреждения характерны нарушение обмена нуклеиновых кислот, формирование иммунологических дефектов, изменение интенсивности пролиферативных и трансформационных процессов. Поэтому в указанном периоде целесообразно проведение патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на активацию и восстановление процессов биосинтеза [51]. По нашим наблюдениям, назначение больным раком предстательной железы конформной лучевой терапии в сочетании с внутримышечным введением Дерината (5 мг через день, три курса по десять инъекций) ассоциируется со снижением выраженности ранних лучевых реакций, отсутствием реакций третьей и четвертой степени, появлением случаев неосложненного течения по классификации RTOG (16,7%) и минимизацией влияния радиотерапии на гемопоэз и состояние уротелия [52].

Таким образом, вполне обоснованно говорить о показаниях к использованию Дерината на всех этапах лучевого лечения онкологических больных, поскольку активация биосинтетических регенераторных процессов продуктами тканевого распада происходит с участием нуклеиновых кислот [53]. В ходе эксперимента, посвященного оценке эффективности сочетанного применения лучевой терапии с CpG-ДНК, установлено, что последняя значительно усиливает эффект ЛТ и приводит к существенному увеличению

продолжительности жизни экспериментальных животных. У сублетально облученных мышей BALB/c отмечалась повышенная чувствительность опухоли к облучению, определялись явные морфологические изменения в виде больших участков некроза, выраженной инфильтрации воспалительными иммунокомпетентными клетками и проч. [54]. CpG-ODN, будучи мощным иммуностимулятором, активирует различные иммунные клетки и запускает экстрамедуллярный гемопоэз. Кроме того, CpG-ODN способна усиливать цитотоксическую функцию Т-клеток [55–57], вследствие чего ее применение в качестве сопроводительной радиопротекторной терапии для нивелирования иммуносупрессирующего влияния цитостатиков или ЛТ считается весьма перспективным.

X.S. Wang и соавт., изучавшие комбинированное применение флуороурацила и CpG-ODN 1826, установили, что CpG-ДНК способна устранять иммуносупрессию, индуцированную химиопрепаратами [58].

Э.Н. Каплина акцентирует внимание на целесообразности применения препаратов ДНК практически всеми пациентами, получающими химио- или лучевую терапию для стимуляции гемопоэза, снижения кардио- и миелотоксичности проводимого лечения [51].

Таким образом, применение адекватной иммуномодулирующей терапии способствует как предотвращению послеоперационных осложнений, так и устранению побочных эффектов химиолучевой терапии, что делает возможным реализацию полной программы лечения и повышение качества жизни онкологических больных. Однако каких-либо стандартов и клинических рекомендаций по сопроводительной терапии лучевого лечения злокачественных новообразований в целом в настоящее время не разработано.

Существуют и другие виды сопроводительного лечения при ЛТ злокачественных опухолей. Так, немецкая рабочая группа по микроэлементам и электролитам в онкологии на основании результатов использования селена при ЛТ больных раком матки (n = 81) и опухолями головы и шеи (n = 39) сделала вывод об успешной



коррекции дефицита селена, что сопровождалось уменьшением вызванной радиотерапией диареей у больных первой группы и выраженности агевзии (потери вкуса) и дисфагии вследствие ЛТ у пациентов второй группы. Показатели выживаемости подтвердили отсутствие отрицательного влияния селенотерапии на эффективность ЛТ [59].

Улучшение уродинамики после радикального курса ЛТ отмечалось у больных раком шейки матки на фоне применения противомускаринового

средства флавоксата гидрохлорида в дозе 1200 мг/сут [60].

Благодаря системной конъюгированной эстрогенной терапии, существенно уменьшившей «ломкость сосудистой стенки», удалось купировать гематурию у пациентов с тяжелым радиационным и/или циклофосфамид-индуцированным геморрагическим циститом [61, 62].

Итак, представленный обзор литературы свидетельствует о многообразии методов профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у боль-

ных злокачественными новообразованиями. Отсутствие единых принципов системной оценки эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий обуславливает необходимость поиска и обоснования рациональной, доступной, повышающей адаптивные возможности онкологического больного программы сопроводительной терапии. На сегодняшний день наиболее перспективными в этом отношении считаются Полиоксидоний и препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты. ☺

Литература

1. Kumar S., Singh R.K., Meena R. Emerging targets for radioprotection and radiosensitization in radiotherapy // *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37. № 9. P. 11589–11609.
2. Maier P., Hartmann L., Wenz F., Herskind C. Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 102.
3. Терапевтическая радиология. Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
4. Citrin D., Cotrim A.P., Hyodo F. et al. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury // *Oncologist.* 2010. Vol. 15. № 4. P. 360–371.
5. Bourgier C., Levy A., Vozenin M.C., Deutsch E. Pharmacological strategies to spare normal tissues from radiation damage: useless or overlooked therapeutics? // *Cancer Metastasis Rev.* 2012. Vol. 31. № 3–4. P. 699–712.
6. Mun G.-I., Kim S., Choi E. et al. Pharmacology of natural radioprotectors // *Arch. Pharm. Res.* 2018. Vol. 41. № 11. P. 1033–1050.
7. Cheki M., Mihandoost E., Shirazi A., Mahmoudzadeh A. Prophylactic role of some plants and phytochemicals against radio-genotoxicity in human lymphocytes // *J. Cancer Res. Ther.* 2016. Vol. 12. № 4. P. 1234–1242.
8. Szejka M., Kołodziejczyk-Czepas J., Żbikowska H.M. Radioprotectors in radiotherapy – advances in the potential application of phytochemicals // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2016. Vol. 70 (0). P. 722–734.
9. Musa A.E., Omyan G., Esmaily F., Shabeeb D. Radioprotective effect of hesperidin: a systematic review // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55. № 7. P. 370.
10. Fardid R., Ghorbani Z., Haddadi G. et al. Effects of hesperidin as a radio-protector on apoptosis in rat peripheral blood lymphocytes after gamma radiation // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 217–228.
11. Rezaeyan A., Fardid R., Haddadi G.H. et al. Evaluating radioprotective effect of hesperidin on acute radiation damage in the lung tissue of rats // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2016. Vol. 6. № 3. P. 165–174.
12. Shaban N.Z., Ahmed Zahran A.M., El-Rashidy F.H., Abdo Kodous A.S. Protective role of hesperidin against gamma-radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis // *J. Biol. Res. (Thessalon).* 2017. Vol. 24. ID 5.
13. Begum N., Prasad N.R., Kanimozhi G., Hasan A.Q. Apigenin ameliorates gamma radiation-induced cytogenetic alterations in cultured human blood lymphocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 747. № 1. P. 71–76.
14. Mahmood J., Jelveh S., Calveley V. et al. Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207 // *Int. J. Radiat. Biol.* 2011. Vol. 87. № 8. P. 889–901.
15. Ahmad I.U., Forman J.D., Sarkar F.H. et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer // *Nutr. Cancer.* 2010. Vol. 62. № 7. P. 996–1000.
16. Grotz K.A., Wustenberg P., Kohnen R. et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutin in patients with head and neck cancer – a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001. Vol. 39. № 1. P. 34–39.
17. Xu P., Zhang W.B., Cai X.H. et al. Activating AKT to inhibit JNK by troxerutin antagonizes radiation-induced PTEN activation // *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 795. P. 66–74.
18. Cinkilic N., Cetintas S.K., Zorlu T. et al. Radioprotection by two phenolic compounds: chlorogenic and quinic acid, on X-ray induced DNA damage in human blood lymphocytes in vitro // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 53. P. 359–363.
19. Santana-Galvez J., Cisneros-Zevallos L., Jacobo-Velazquez D.A. Chlorogenic acid: recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome // *Molecules.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 358.
20. Zhu W., Xu J., Ge Y. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) protects skin cells from ionizing radiation via heme oxygenase-1 (HO-1) overexpression // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. № 6. P. 1056–1065.
21. Guvvala P.R., Ravindra J.P., Rajani C.V. et al. Protective role of epigallocatechin-3-gallate on arsenic induced testicular toxicity in Swiss albino mice // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 96. P. 685–694.

22. Zhang S., Liu X., Mei L. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice // *BMC Complement Altern. Med.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 334.
23. Das U., Manna K., Sinha M. et al. Role of ferulic acid in the amelioration of ionizing radiation induced inflammation: a murine model // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 5. P. e97599.
24. Khan S., Kumar A., Adhikari J.S. et al. Protective effect of sesamol against ⁶⁰Co gamma-ray-induced hematopoietic and gastrointestinal injury in C57BL/6 male mice // *Free Radic. Res.* 2015. Vol. 49. № 11. P. 1344–1361.
25. Kumar A., Choudhary S., Adhikari J.S., Chaudhury N.K. Sesamol ameliorates radiation induced DNA damage in hematopoietic system of whole body gamma-irradiated mice // *Environ Mol. Mutagen.* 2018. Vol. 59. № 1. P. 79–90.
26. Kumar A., Selvan T.G., Tripathi A.M. et al. Sesamol attenuates genotoxicity in bone marrow cells of whole-body gamma-irradiated mice // *Mutagenesis*. 2015. Vol. 30. № 5. P. 651–661.
27. Yang H.J., Youn H., Seong K.M. et al. Psoralidin, a dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX, regulates ionizing radiation (IR)-induced pulmonary inflammation // *Biochem. Pharmacol.* 2011. Vol. 82. № 5. P. 524–534.
28. Dwivedi V.P., Bhattacharya D., Yadav V. et al. The phytochemical bergenin enhances T Helper 1 responses and anti-mycobacterial immunity by activating the MAP kinase pathway in macrophages // *Front Cell Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7. ID 149.
29. Jeong M.H., Ko H., Jeon H. et al. Delphinidin induces apoptosis via cleaved HDAC3-mediated p53 acetylation and oligomerization in prostate cancer cells // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. № 35. P. 56767–56780.
30. Kim H.M., Kim S.H., Kang B.S. Radioprotective effects of delphinidin on normal human lung cells against proton beam exposure // *Nutr. Res. Pract.* 2018. Vol. 12. № 1. P. 41–46.
31. Hamilton K., Bennett N.C., Purdie G., Herst P.M. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study // *Support. Care Cancer*. 2015. Vol. 23. № 1. P. 95–102.
32. Gajowik A., Dobrzynska M.M. The evaluation of protective effect of lycopene against genotoxic influence of X-irradiation in human blood lymphocytes // *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. Vol. 56. № 4. P. 413–422.
33. Verma V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy // *World J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 7. № 3. P. 275–283.
34. Alexander M.S., Wilkes J.G., Schroeder S.R. et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78. № 24. P. 6838–6851.
35. Артамонова Е.В. Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей // *Онкология, гематология и радиология*. 2014. № 14. С. 24–37.
36. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных // *Международный медицинский журнал*. 2006. № 4. С. 86–93.
37. Касьяненко И.В., Пивнюк В.М., Зиневич А.К. Применение иммуномодуляторов при химиолучевом лечении больных раком легкого // *Онкология*. 1999. № 3. С. 187–190.
38. Новикова И.А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016. № 1. С. 59–67.
39. Holcombe R.F. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps // *Cancer Detect. Prev.* 2006. Vol. 30. № 1. P. 94–98.
40. Зинченко М.В. Применение Ликопада и Виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия // *Вопросы онкологии*. 2006. Т. 4. № 52. С. 183–186.
41. Якубовская Р.И., Бойко А.В., Немцова Е.Р. и др. Применение отечественного препарата Имунофана для коррекции гомеостаза у больных местнораспространенным опухолевым процессом // *Российский онкологический журнал*. 1998. № 6. С. 36–42.
42. Петров В.Н., Цыба А.Ф., Каплан М.А. и др. Влияние Галавита на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных // *Международный медицинский журнал*. 2001. № 5. С. 417–420.
43. Антушевич А.А., Антонов В.Г., Гребенюк А.Н. и др. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013. Т. 43. № 3. С. 32–37.
44. Veerasarn V., Boonnuch W., Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100. № 1. P. 179–184.
45. Jin X., Ruiz Beguerie J., Sze D.M., Chan G.C. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 4. CD007731.
46. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // *Вісник фармакології та фармації*. 2006. № 7. С. 37–40.
47. Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // *Поволжский онкологический вестник*. 2014. № 1. С. 57–64.
48. Шардаков В.И. Применение Дерината в лечении онкологических больных // *Российский биотерапевтический журнал*. 2006. Т. 5. № 1. С. 7.

49. Огнерубов Н.А., Климович А.А., Проценко В.Н. Применение Дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 4. С. 17–20.
50. Гриневич Ю.А. Неспецифическая активная иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных новообразований // Лікарська справа. 1991. № 5. С. 8–11.
51. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2007.
52. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2. С. 100–105.
53. Кулаев М.Т., Альмяшев А.З., Мельцаев Г.Г. Наружное применение Дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций // Креативная хирургия и онкология. 2009. № 1. С. 35–39.
54. Sparwasser T., Hültner L., Koch E.S. et al. Immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides cause extramedullary hemopoiesis // J. Immunol. 1999. Vol. 162. № 4. P. 2368–2374.
55. Пришевский С.В., Козак В.В., Яниш Ю.В. и др. Иммуномодулирующая CpGDНК: перспективы клинического применения в онкологии // Онкология. 2006. Т. 8. № 2. С. 209–217.
56. Lipford G.B., Sparwasser T., Zimmermann S. et al. CpGDNA-mediated transient lymphadenopathy is associated with a state of Th1 predisposition to antigen-driven responses // J. Immunol. 2000. Vol. 165. № 3. P. 1228–1235.
57. Milas L., Mason K.A., Ariga H. et al. CpG oligodeoxynucleotide enhances tumor response to radiation // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 15. P. 5074–5077.
58. Wang H., Rayburn E., Zhang R. Synthetic oligodeoxynucleotides containing deoxycytidyl-deoxyguanosine dinucleotides (CpG ODNs) and modified analogs as novel anticancer therapeutics // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11. № 22. P. 2889–2907.
59. Muecke R., Micke O., Schomburg L. et al. Selenium in radiation oncology – 15 years of experiences in Germany // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 4. P. 483.
60. Milani R., Scalabrino S., Carrera S. et al. Flavoxate hydrochloride for urinary urgency after pelvic radiotherapy: comparison of 600 mg versus 1200 mg daily dosages // J. Int. Med. Res. 1988. Vol. 16. № 1. P. 71–74.
61. Denton A.S., Clarke N.W., Maher E.J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. Vol. 3. CD001773.
62. Liu Y.K., Harty J.I., Steinbock G.S. et al. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen // J. Urol. 1990. Vol. 144. № 1. P. 41–43.

The Role of Radioprotectors and Immunotropes in the Prevention of Radiation Reactions and Complications

Yu.V. Kozina¹, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.V. Slepov, PhD¹, Ye.V. Kozina, PhD²

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Yulia V. Kozina, yulya_6ik@mail.ru

The review is devoted to the drug prevention and treatment of radiation reactions and complications in cancer patients. The search for optimal radioprotectors remains relevant today. An ideal radioprotector should have cytoprotective, regenerative, antioxidant, and immune system stimulating properties. The review describes the pathogenetic aspects, methodology of application, the effectiveness of radioprotectors of chemical and natural origin, drugs with a pronounced immunotropic effect. The use of the only radioprotectant of chemical origin, the prodrug amifostine, has been recognized as inappropriate in wide clinical practice due to its high toxicity and inconvenience of administration. In order to prevent chemoradiation injuries, the possibility of using antioxidant, anti-inflammatory properties of low-toxic natural radioprotectors: flavonoids, phenolic acids, lycopene, alkaloids, polysaccharides, phytohormones is discussed. A group of immunomodulators was tested as elements of accompanying therapy. The use of synthetic immunotropes (levamisole, Lycopid, Immunofan, Polyoxidonium, Galavit, Glutoxim, tetrachlorodecaoxide) is advisable in the postoperative period. Natural immunomodulators (Erbisol, Derinat) demonstrate effectiveness at different stages of complex treatment of malignant tumors. Expressed immunomodulatory, anti-inflammatory, regenerating, hematopoietic effects are characteristic of deoxyribonucleic acid preparations. Their use is justified at the stages of polychemotherapy, competitive chemoradiation and radiation therapy to stimulate hematopoiesis, reduce the cardio- and myelotoxicity of the treatment. The versatility of DNA drugs increases the likelihood of full and continuous courses of radiotherapy up to radical, helps to lengthen the disease-free period, and improves the quality of life of patients. The expanding evidence base of clinical effectiveness justifies the continuation of research, the development of standards, clinical guidelines for optimizing the accompanying therapy of chemoradiation treatment.

Key words: radiation therapy, radiation complications, radioprotectors, immunomodulators, Derinat



¹ Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

² Институт биофизики
СО РАН

³ Сибирский
федеральный
университет

⁴ Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого

Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований

Е.В. Слепов, к.б.н.¹, Е.Е. Башмакова, к.б.н.², Н.С. Панамарев³, Л.А. Франк, д.б.н.^{2,3}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,4}

Адрес для переписки: Евгений Владимирович Слепов, slepov99@mail.ru

Для цитирования: Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С. и др. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63

В обзоре описаны биологическая роль белка сурвивина в клетке и его влияние на развитие злокачественных новообразований различных локализаций.

Современные данные о диагностических, терапевтических и прогностических перспективах указанного протеина позволяют отнести его к перспективным мишеням при разработке новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: сурвивин, апоптоз, клеточный цикл, злокачественные новообразования

Введение

Исходя из современных представлений о канцерогенезе, одним из основных механизмов злокачественного перерождения клеток считается нарушение молекулярных путей контроля апоптоза [1]. С момента появления данного тезиса было проведено множество исследований, касающихся поиска и анализа маркеров иницирования и блокирования программируемой клеточной смерти. Повышенный интерес ученых к данному направлению закономерен, ведь понимание данных механизмов позволит подобрать мишени для обратимого контроля пролиферативной активности клеток.

В конце XX в. был описан ген белка сурвивина – одного из участников системы внутриклеточной регуляции апоптоза [2]. Известные внутриклеточные взаимодействия этого белка с различными биологически активными молекулами, участие во многих сигнальных путях, а также

отсутствие собственной ферментативной активности позволяют говорить о нем как об адаптерном белке. Между тем указанный член семейства белков – ингибиторов апоптоза рассматривается как потенциальный кандидат для терапевтического воздействия при злокачественных новообразованиях различных локализаций.

Биология белка сурвивина

Сурвивин, также известный как BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5, бакуловирусный ингибитор мотива апоптозных повторов 5), – низкомолекулярный цинк-содержащий металлопротеин, состоящий из 142 аминокислотных остатков (молекулярная масса 16,5 кДа). Протеин относится к семейству IAP (inhibitors of apoptosis protein, ингибиторы апоптоза), которые связываются с различными каспазами с образованием неактивных комплексов и блокируют апоптоз. В растворе сурвивин может существовать в гомодимерной форме,

образуя уникальную структуру в форме галстука-бабочки [3]. При этом протяженные альфа-спиральные С-концы мономеров остаются свободными и открыты для взаимодействия с другими белками. Показано, что димерная и мономерная формы сурвивина характеризуются разным антиапоптотическим эффектом [4]. Сурвивин экспрессируется во время роста и пролиферации клеток [5, 6]. Белок кодируется геном BIRC5, расположенным в длинном плече 17-й хромосомы, и состоит из трех интронов и четырех экзонов [1]. Альтернативный сплайсинг обеспечивает формирование четырех различных изоформ белка [7]. Минимум экспрессии наблюдается в пресинтетической фазе клеточного цикла, максимум – на этапе митоза [8]. В интерфазе сурвивин локализуется в цитоплазме и ядре клетки. Несмотря на небольшие размеры молекулы, позволяющие ему диффундировать через ядерную мембрану, до настоящего времени



достоверных данных, описывающих перенос протеина из цитоплазмы, не получено [9]. В то же время перенос его из ядра в цитоплазму показан при исследовании взаимодействий с HSP90 [10]. В трансформированных клетках сурвивин обнаруживается в митохондриальном матриксе [11]. Этот пул молекул способен транспортироваться в цитоплазму под воздействием проапоптотических сигналов. Такой сурвивин обладает повышенной антиапоптотической активностью (причина пока неизвестна) [12]. В процессе пролиферации сурвивин подвергается модификациям, которые координируют его в центромерных участках хромосом в мета- и анафазе митоза [13]. Белок обнаружен на поверхности экзосом, которые секретируются раковыми клетками на фоне проводимой химиотерапии.

В ходе эксперимента, проведенного в трансформированной культуре клеток, показано, что переданный таким способом сурвивин способен проявить антиапоптотический эффект в соседних клетках, что также подтверждает его роль в межклеточной коммуникации [14].

Внутриклеточная роль белка сурвивина

Основной функцией сурвивина считается блокирование процессов апоптоза, за что отвечает цитоплазматический пул белка. Показано, что сурвивин ингибирует Вах- и Fas-зависимые сигнальные пути индукции апоптоза. При детальном изучении установлено, что белок непосредственно связывается с каспазами 3 или 7, вызывая супрессию митохондриальной и каспаз-независимой клеточной гибели [15].

Показана роль сурвивина в препятствии гибели клеток вследствие аутофагии. В норме данный механизм позволяет убрать из клетки дефектные органеллы и макромолекулы. Тем не менее в экстремальных условиях при истощении внутриклеточных запасов питательных веществ аутофагия позволяет клет-

ке кратковременно выживать за счет переваривания нормальных компарментов. Естественно, подобные процессы приводят к гибели клетки. Стимулирование экспрессии сурвивина подавляет аутофагию в клетках [16], тогда как его лекарственное подавление, наоборот, увеличивает ее [17].

Данный белок играет важную роль в клеточном делении. На начальных этапах митоза он обеспечивает адекватную ориентацию хромосом и соединение их центромер с микротрубочками веретена деления [18]. Впоследствии сурвивин обеспечивает цитокинез, пока не запустится молекулярный механизм действия актомиозина. Экспериментально подтверждено, что мутации гена сурвивина приводят к дефектам прометафазы, нарушению цитокинеза, митотической катастрофе и усилению апоптоза [19]. Кроме того, нокаут гена летален для зародыша [20].

Обнаружение сурвивина в митохондриях трансформированных клеток является онкоассоциированным феноменом, причины и перспективы которого еще предстоит выяснить. Имеющиеся данные позволяют говорить об участии белка в динамике и матриксном метаболизме митохондрий [21].

Спектр молекул, с которыми взаимодействует сурвивин, достаточно широк, что подтверждает его участие в процессах миграции и адгезии клеток. Перемещение митохондрий в активно мигрирующие области обеспечивает эти процессы энергией аденозинтрифосфата [11, 22].

Сурвивин также имеет проангиогенное значение, поскольку является одним из предшествующих этапов в сигнальном пути фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, ингибирование апоптоза может способствовать ремоделированию сосудов опухоли [23].

Отсутствие сурвивина в эмбриональных стволовых клетках снижает экспрессию ключевых факторов транскрипции, связанных с плюрипотентностью. Как

следствие – предотвращение анеуплоидий и образование микроядер в плюрипотентных стволовых клетках [24]. Высокая экспрессия белка в клетках-предшественниках эпителия кишечника значительно ускоряет их развитие, тем самым поддерживая гомеостаз организма [25].

Сурвивин конститутивно экспрессируется в раковых стволовых клетках за счет передачи сигналов через путь тирозин-активированной протеинкиназы (МАРК), фактора транскрипции Sp1 (белок специфичности 1) и с-Мус [26]. Усиление экспрессии белка также связано с дометаастическим состоянием стволовых клеток рака молочной железы. Обнаружено, что его проявление обусловлено пролиферацией клеток, а также предшествует эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию через задействование сигнального пути WNT/бета-катенин [27].

Диагностический потенциал белка сурвивина

До недавнего времени высказывалось предположение, что в нормальных клетках взрослого организма экспрессия сурвивина отсутствует. В 2014 г. была показана экспрессия белка Т-клетками, гемопоэтическими клетками-предшественниками, сосудистыми эндотелиальными клетками, а также эритроидными и полиморфноядерными клетками [28]. На патологическую роль белка указывает значительно повышенный уровень экспрессии. Изучение экспрессии маркера иммуногистохимическими методами выявило гиперэкспрессию сурвивина у 2/3 больных остеосаркомой [29] и запущенной нейробластомой [30], половины пациентов с колоректальным раком [31] и лимфомами [2], трети больных раком желудка [32].

Кроме того, повышенная экспрессия белка обнаруживается при доброкачественных и предопухолевых заболеваниях, в том числе полипах толстой кишки, аденоме молочной железы и болезни Боуэ-

на [33]. Накопленные сведения позволяют предположить, что экспрессия сурвивина наблюдается при различных неопластических процессах, причем его уровень напрямую зависит от локализации, стадии и степени гистологической дифференцировки опухоли.

Принимая во внимание межмолекулярные взаимодействия сурвивина, можно отследить его участие во многих внутриклеточных процессах и сигнальных путях, регулирующих инвазию, ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток. В ходе скрининговых исследований выявлена экспрессия белка в эндодимиомах [34], ганглиомах [35], питуитарных опухолях [36] и лимфомах [37].

Анализ данных продемонстрировал прямую корреляцию уровня экспрессии с прогрессированием заболевания и выживаемостью больных [38]. Апоптотический индекс при bcl-2-положительных и отрицательных опухолях на фоне роста экспрессии белка сурвивина снижается, что ухудшает выживаемость больных колоректальным раком [31]. Кроме того, соотношение экспрессии в ядре и цитоплазме зависит от степени гистологической злокачественности опухоли [39].

В многоцентровом международном валидационном исследовании добавление сурвивина к молекулярной панели значительно улучшило точность прогнозирования рецидива заболевания и опухолевый специфический выживания больных раком мочевого пузыря [40].

Терапевтический потенциал белка сурвивина

Основная тенденция современной онкологии – разработка новых методов молекулярной терапии злокачественных новообразований. Ключевым фактором в формировании опухолей является нарушение процессов, связанных с апоптозом. Препараты, направленные на активацию апоптоза, способны обеспечить возможность селективного уничтожения раковых клеток. Однако для каждого типа опухолей характерны индивидуальные нарушения

апоптоза. Создание препаратов, направленных на белки, участвующие в ряде важных клеточных процессов, может стать рычагом воздействия на такие опухоли. В данном аспекте сурвивин считается весьма перспективной мишенью для создания таких универсальных препаратов [41, 42]. Сеть взаимодействий сурвивина в трансформированных и неповрежденных клетках имеет существенные различия. Значит, возможно избирательное влияние на опухоль-специфические взаимодействия, приводящее к катастрофическому эффекту для раковых клеток. Перспективность сурвивина как потенциальной универсальной терапевтической мишени обусловлена рядом обстоятельств [43]. Так, выведение из строя сурвивина поставит под угрозу сразу несколько сигнальных сетей, необходимых для поддержания опухоли. Сурвивин может быть уникальной мишенью для молекулярных антагонистов, противораковой вакцины и генной терапии. Сурвивин важен для образования и прогрессирования опухоли, особенно ангиогенеза. Показано, что ингибиторы сурвивина действуют как на трансформированную популяцию, так и на эндотелиальные клетки опухоли. Наконец, несмотря на то что экспрессия сурвивина показана в стимулированных цитокинами гематопоетических предшественниках и в активированных Т-клетках, нацеливание на этот путь не влияет на нормальные клетки или ткани, что указывает на благоприятный профиль токсичности терапевтических средств на основе сурвивина.

В настоящее время известно, что ингибирование активности сурвивина вызывает спонтанный апоптоз опухолевых клеток и увеличивает эффективность традиционных методов лечения рака. Разработано несколько успешных стратегий анти-сурвивин-терапии, находящихся на разных этапах испытаний.

Сурвивин-направленная иммунотерапия прошла несколько испытаний фазы I с введением

сурвивин-пептидов или сурвивин-направленных аутологических цитотоксических Т-лимфоцитов (СТ1), генерированных *ex vivo* [44, 45]. Вакцинация на основе сурвивина оказалась безопасной, лишенной побочных эффектов и связанной с антиген-специфическими иммунологическими ответами [44, 46]. На ингибирование сурвивина *in vivo* направлен специфически взаимодействующий пептид, распознающий сурвивин и вызывающий деградацию лигандного комплекса сурвивина [47]. Кроме того, направленное ингибирование сурвивина может быть достигнуто с помощью устройств доставки лекарственных средств на основе наночастиц в сочетании с биосовместимыми терапевтическими средствами [48]. Другие исследуемые стратегии нацелены на подавление экспрессии его гена: они включают разработку антисмысловых олигонуклеотидов, siRNA [49], рибозимов, разрушающих мРНК сурвивина [50]. Определенные успехи достигнуты при использовании пептида шапердина, соответствующего участку сурвивина, по которому он связывается с шапероном Hsp90 (от 79 до 90 а.о.). Этот пептид, блокируя взаимодействие сурвивина с шапероном, приводит к гибели опухолевых клеток [51]. Кроме того, определенный интерес представляют исследования по созданию специфических пептидов, блокирующих сурвивин по BIR-домену и участкам его димеризации [52, 53].

Вероятно, оптимальным при лечении рака будет использование анти-сурвивин-терапии в сочетании с традиционными методами лечения различных видов злокачественных новообразований [54].

Прогностический потенциал белка сурвивина

Исследование мутационного профиля гена сурвивина (BIRC5) позволило определить несколько однонуклеотидных полиморфизмов, которые можно отнести к онкоассоциированным мутациям. Это позволяет определить гене-



тический риск предрасположенности ткани к злокачественному перерождению [55–57]. Неблагоприятный прогноз при повышении уровня экспрессии белка сурвивина продемонстрирован как при немелкоклеточном раке легкого [58], так и при злокачественных новообразованиях системы крови [59]. Показано также, что увеличение содержания белка в цитоплазме связано с худшим прогнозом. В то же время высокие общие уровни как ядерной, так и цитоплазматической фракции сурвивина являются независимыми предикторами лучшего ответа на лучевую терапию при диффузных астроцитарных опухолях [60]. Снижение экспрессии сурвивина при проведении химиолучевой терапии колоректального рака коррелирует с увеличением доли клеток в апоптозе. Кроме того, вы-

сокая экспрессия белка ассоциируется с большим количеством рецидивов [61] и пятикратным увеличением вероятности развития метастазов после лечения [62]. Прогностическая значимость экспрессии сурвивина наиболее ярко может быть продемонстрирована в ретроспективных исследованиях. Так, метаанализ 14 крупных исследований на выборке из 2165 больных раком мочевого пузыря показал значимую взаимосвязь уровня экспрессии сурвивина со временем наступления рецидива, опухолеспецифической и общей выживаемостью [63]. Установлено, что при раке мочевого пузыря повышенная экспрессия белка коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Метаанализ 16 исследований на выборке из 1260 пациентов с глиомами выявил худшие показатели общей и безрецидив-

ной выживаемости, а также выживаемости без прогрессирования у больных с высоким уровнем экспрессии сурвивина [64].

Заключение

Открытый в 1997 г. сурвивин продемонстрировал уникальные возможности для фундаментальных и трансляционных исследований. На сегодняшний день существует несколько стратегий терапии, направленных на разрушение взаимосвязей сурвивина, нашедших принципиальное подтверждение. Ряд стратегий прошли первые фазы клинических испытаний. Для расширения знаний о роли регуляторов в генезе, диагностике и лечении опухолей необходимы дальнейшие исследования, посвященные выявлению мишеней сурвивина и определению их биологических функций. ☺

Литература

1. Кочан Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 3. С. 32–36.
2. Ambrosini G., Adida C., Altieri D.C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma // Nat. Med. 1997. Vol. 3. № 8. P. 917–921.
3. Chantalat L., Skoufias D.A., Kleman J.-Ph. et al. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual a-helical extensions // Mol. Cell. 2000. Vol. 6. № 1. P. 183–189.
4. Pavlyukov M.S., Antipova N.V., Balashova M.V. et al. Survivin monomer plays an essential role in apoptosis regulation // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 286. № 26. P. 23296–23307.
5. Li F., Ambrosini G., Chu E.Y. et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin // Nature. 1998. Vol. 396. № 6711. P. 580–584.
6. Uren A.G., Wong L., Pakusch M. et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype // Curr. Biol. 2000. Vol. 10. № 21. P. 1319–1328.
7. Caldas H., Jiang Y., Holloway M.P. et al. Survivin splice variants regulate the balance between proliferation and cell death // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 12. P. 1994–2007.
8. Li F., Altieri D.C. Transcriptional analysis of human survivin gene expression // Biochem. J. 1999. Vol. 344. Pt. 2. P. 305–311.
9. Connell C.M., Colnaghi R., Wheatley S.P. Nuclear survivin has reduced stability and is not cytoprotective // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. № 6. P. 3289–3296.
10. Stauber R.H., Rabenhorst U., Rekik A. et al. Nucleocytoplasmic shuttling and the biological activity of mouse surviving are regulated by an active nuclear export signal // Traffic. 2006. Vol. 7. № 11. P. 1461–1472.
11. Rivadeneira D.B., Caino M.C., Seo J.H. et al. Survivin promotes oxidative phosphorylation, subcellular mitochondrial repositioning, and tumor cell invasion // Sci. Signal. 2015. Vol. 8. № 389. P. ra80.
12. Dohi T., Beltrami E., Wall N.R. et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 8. P. 1117–1127.
13. Wheatley S.P., Altieri D.C. Survivin at a glance // J. Cell Sci. 2019. Vol. 132. № 7. P. jcs223826.
14. Khan S., Jutzy J.M.S., Aspe J.R. et al. Survivin is released from cancer cells via exosomes // Apoptosis. 2011. Vol. 16. № 1. P. 1–12.
15. Tamm I., Wang Y., Sausville E. et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs // Cancer Res. 1998. Vol. 58. № 23. P. 5315–5320.
16. Roca H., Varsos Z., Pienta K.J. CCL2 protects prostate cancer PC3 cells from autophagic death via PI3K/AKT-dependent survivin up-regulation // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. № 36. P. 25057–25073.

17. Wang Q., Chen Z., Diao X., Huang S. Induction of autophagy dependent apoptosis by the survivin suppressant YM155 in prostate cancer cells // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 302. № 1. P. 29–36.
18. Carvalho A., Carmena M., Sambade C. et al. Survivin is required for stable checkpoint activation in response to loss of spindle tension in HeLa cells // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. Pt. 14. P. 2987–2998.
19. Yue Z., Carvalho A., Xu Z. et al. Deconstructing survivin: comprehensive genetic analysis of survivin function by conditional knockout in a vertebrate cell line // *J. Cell Biol.* 2008. Vol. 183. № 2. P. 279–296.
20. Uren A.G., Wong L., Pakusch M. et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype // *Curr. Biol.* 2000. Vol. 10. № 21. P. 1319–1328.
21. Hagenbuchner J., Kuznetsov A.V., Obexer P., Ausserlechner M.J. BIRC5/Survivin enhances aerobic glycolysis and drug resistance by altered regulation of the mitochondrial fusion/fission machinery // *Oncogene.* 2012. Vol. 32. P. 4748–4757.
22. Dunajová L., Cash E., Markus R. et al. The N-terminus of survivin is a mitochondrial-targeting sequence and Src regulator // *J. Cell Sci.* 2016. Vol. 129. № 14. P. 2707–2712.
23. Daly C., Wong V., Burova E. et al. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1) // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. № 9. P. 1060–1071.
24. Sartore R.C., Campos P.B., Trujillo C.A. et al. Retinoic acid-treated pluripotent stem cells undergoing neurogenesis present increased aneuploidy and micronuclei formation // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. № 6. P. e20667.
25. Martini E., Schneider E., Neufert C. et al. Survivin is a guardian of the intestinal stem cell niche and its expression is regulated by TGF- β // *Cell Cycle.* 2016. Vol. 15. № 21. P. 2875–2881.
26. Zhang Y., Chen H.X., Zhou S.Y. et al. Sp1 and c-Myc modulate drug resistance of leukemia stem cells by regulating survivin expression through the ERK-MSK MAPK signaling pathway // *Mol. Cancer.* 2015. Vol. 14. ID 56.
27. Siddharth S., Das S., Nayak A., Kundu C.N. SURVIVIN as a marker for quiescent-breast cancer stem cells – an intermediate, adherent, pre-requisite phase of breast cancer metastasis // *Clin. Exp. Metastasis.* 2016. Vol. 33. № 7. P. 661–675.
28. Mobahat M., Narendran A., Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 2494–2516.
29. Babaei E., Mowla S.J., Shariat Torbaghan S., Emadi Baygi M. Detection of surviving gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue of human osteosarcoma: its potential usefulness in diagnosis and prognosis of bone tumors // *IBJ.* 2006. Vol. 10. № 1. P. 39–45.
30. Adida C., Berrebi D., Peuchmaur M. et al. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9106. P. 882–883.
31. Kawasaki H., Altieri D.C., Lu C.D. et al. Inhibition of apoptosis by surviving predicts shorter survival rates in colorectal cancer // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. № 22. P. 5071–5074.
32. Lu C.D., Altieri D.C., Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. № 9. P. 1808–1812.
33. Altieri D.C. Validating survivin as a cancer therapeutic target // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. Vol. 3. № 1. P. 46–54.
34. Yeung J.T., Hamilton R.L., Okada H. et al. Increased expression of tumor-associated antigens in pediatric and adult ependymomas: implication for vaccine therapy // *J. Neurooncol.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 103–111.
35. Rousseau A., Kujas M., Bergemer-Fouquet A.M. et al. Survivin expression in ganglioglioma // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 77. № 2. P. 153–159.
36. Yeung J.T., Hamilton R.L., Okada H. et al. Increased expression of tumor-associated antigens in pediatric and adult ependymomas: implication for vaccine therapy // *J. Neurooncol.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 103–111.
37. Karabatsou K., Pal P., Dodd S. et al. Expression of survivin, platelet-derived growth factor A (PDGF-A) and PDGF receptor alpha in primary central nervous system lymphoma // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 79. № 2. P. 171–179.
38. Saito T., Arifin M.T., Hama S. et al. Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker // *J. Neurooncol.* 2007. Vol. 82. № 2. P. 193–198.
39. Pan Y., Hu W.H., Xie D. et al. Nuclear and cytoplasmic expressions of survivin in glioma and their prognostic value // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007. Vol. 87. № 5. P. 325–329.
40. Shariat S.F., Chade D.C., Karakiewicz P.I. et al. Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer // *J. Urol.* 2010. Vol. 183. № 1. P. 68–75.
41. Mita A.C., Mita M.M., Nawrocki S.T., Giles F.J. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. № 16. P. 5000–5005.
42. Altieri D. Targeted therapy by disabling crossroad signaling networks: the survivin paradigm // *Mol. Cancer Ther.* 2006. Vol. 5. № 3. P. 609–615.
43. Jaiswal P.K., Goel A., Mittal R.D. Survivin: a molecular biomarker in cancer // *Indian J. Med. Res.* 2015. Vol. 141. № 4. P. 389–397.
44. Hirschowitz E.A., Foody T., Kryscio R. et al. Autologous dendritic cell vaccines for non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14. P. 2808–2815.
45. Tsuruma T., Hata F., Torigoe T. et al. Phase I clinical study of antiapoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer // *J. Transl. Med.* 2004. Vol. 2. № 1. P. 19.

46. Otto K., Andersen M.H., Eggert A. *et al.* Lack of toxicity of therapy-induced T cell responses against the universal tumour antigen survivin // *Vaccine*. 2005. Vol. 23. № 7. P. 884–889.
47. Groner B., Weiss A. Targeting survivin in cancer: novel drug development approaches // *BioDrugs*. 2014. Vol. 28. № 1. P. 27–39.
48. Kanwar J.R., Kamalapuram S.K., Kanwar R.K. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon // *Med. Res. Rev.* 2013. Vol. 33. № 4. P. 765–789.
49. Khan Z., Tiwari R.P., Khan N. *et al.* Induction of apoptosis and sensitization of head and neck squamous carcinoma cells to cisplatin by targeting survivin gene expression // *Curr. Gene Ther.* 2012. Vol. 12. № 6. P. 444–453.
50. Pennati M., Binda M., De Cesare M. *et al.* Ribozyme-mediated down-regulation of survivin expression sensitizes human melanoma cells to topotecan in vitro and in vivo // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. № 7. P. 1129–1136.
51. Plescia J., Salz W., Xia F. *et al.* Rational design of shepherdin, a novel anticancer agent // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7. № 5. P. 457–468.
52. Obiol-Pardo C., Granadino-Roldán J.M., Rubio-Martinez J. Protein-protein recognition as a first step towards the inhibition of XIAP and survivin anti-apoptotic proteins // *J. Mol. Recognit.* 2008. Vol. 21. № 3. P. 190–204.
53. Wendt M.D., Sun C., Kunzer A. *et al.* Discovery of a novel small molecule binding site of human survivin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. № 11. P. 3122–3129.
54. Ryan B.M., O'Donovan N., Duffy M.J. Survivin: a new target for anti-cancer therapy // *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35. № 7. P. 553–562.
55. Zhu Y., Li Y., Zhu S. *et al.* Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 9. P. e74778.
56. Xu L., Zhou X., Xu L., Yin R. Survivin rs9904341 (G>C) polymorphism contributes to cancer risk: an updated meta-analysis of 26 studies // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 2. P. 1661–1669.
57. Moazeni-Roodi A., Ghavami S., Hashemi M. Survivin rs9904341 polymorphism significantly increased the risk of cancer: evidence from an updated meta-analysis of case-control studies // *Int. J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 24. № 4. P. 335–349.
58. Huang W., Mao Y., Zhan Y. *et al.* Prognostic implications of survivin and lung resistance protein in advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy // *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 723–730.
59. Pluta A., Wierzbowska A., Cebula-Obrzut B. *et al.* Prognostic value of inhibitor of apoptosis protein family expression in patients with acute myeloid leukemia // *Leuk. Lymphom.* 2015. Vol. 56. № 9. P. 2529–2535.
60. Faccion R.S., Bernardo P.S., de Lopes G.P.F. *et al.* p53 expression and subcellular survivin localization improve the diagnosis and prognosis of patients with diffuse astrocytic tumors // *Cell Oncol. (Dordr.)*. 2018. Vol. 41. № 2. P. 141–157.
61. Rödel F., Hoffmann J., Distel L. *et al.* Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. № 11. P. 4881–4887.
62. Sprenger T., Rödel F., Beissbarth T. *et al.* Failure of down-regulation of survivin following neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 1623–1631.
63. Jeon C., Kim M., Kwak C. *et al.* Prognostic role of survivin in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 10. P. e76719.
64. Zhang S., Zhang C., Song Y. *et al.* Prognostic role of survivin in patients with glioma // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. № 17. P. e0571.

The Survivin Protein as Novel Anti-Cancer Diagnosis and Treatment Marker

Ye.V. Slepov, PhD¹, Ye.Ye. Bashmakova, PhD², N.S. Panamarev³, L.A. Frank, PhD^{2,3}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,4}

¹ A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² Research Institute of Biophysics SB RAS

³ Siberian Federal University

⁴ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Yevgeny V. Slepov, slepov99@mail.ru

The review presents biological role of the survivin protein in the cell and its effect through the malignant neoplasms of various localizations cancerogenesis.

Modern data on the diagnostic, therapeutic and prognostic prospects of this protein make it possible to classify it like a key target in the development of new highly effective anti-cancer drugs.

Key words: survivin, apoptosis, cell cycle, malignant neoplasms



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг.

Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}, А.А. Модестов, к.м.н.^{1,2}, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1,2}, М.П. Клименок², Е.В. Слепов, к.б.н.²

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П. и др. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010–2019 гг. // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 64–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67

В статье проанализирована заболеваемость злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за период 2010–2019 гг. и представлены среднесрочные показатели до 2024 г. по отдельным локализациям.

Ключевые слова: *заболеваемость злокачественными новообразованиями, линейное регрессионное уравнение, коэффициент аппроксимации, прогнозируемое значение заболеваемости, Красноярский край*

В общей структуре смертности населения в Российской Федерации злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Заболеваемость, инвалидность и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Изучение эпидемиологии ЗНО и прогнозирование показателей онкологической заболеваемости служат важным инструментом в планировании организации специализированной помощи населению и реализации региональных противораковых программ [1]. Заболеваемость ЗНО в мире растет. По прогнозам, к 2030 г. число заболевших достигнет 25 млн, умерших – 13,5 млн [2]. Показатели заболеваемости ЗНО существенно варьируются в различных странах и регионах России. Так, среди субъектов РФ минимальный показатель онкологической заболеваемости зарегистриро-

ван в Республике Чечня (155,3 на 100 тыс. населения), максимальный – в Архангельской области (536,96 на 100 тыс. населения) [2, 3]. Большинство случаев ЗНО приходится на трудоспособный возраст 50–60 лет [2].

В 2019 г. в РФ впервые выявлен 640 391 случай ЗНО. Прирост данного показателя с 2018 г. составил 2,5%, прирост грубого показателя заболеваемости – 2,5% (2018 г. – 425,5 на 100 тыс. населения, 2019 г. – 436,3 на 100 тыс. населения) [4]. Высокая заболеваемость отмечается в ряде субъектов РФ, в том числе в Красноярском крае. В 2019 г. среди 12 территорий Сибирского федерального округа Красноярский край по показателям заболеваемости ЗНО находился на четвертом месте – 481,0 на 100 тыс. населения [4, 5].

Цель исследования – проанализировать заболеваемость ЗНО в регионе за 2010–2019 гг. и рассчитать среднесрочные показатели до 2024 г. по отдельным локализациям.

Материал и методы

При анализе показателей заболеваемости в Красноярском крае за период 2010–2019 гг. в качестве информационной основы использовали канцер-регистр Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Источником информации о численности и половозрастной структуре населения Красноярского края послужила база данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики. Динамику показателей заболеваемости оценивали методом построения линейных уравнений тренда, демонстрирующих зависимость между двумя группами количественных переменных и позволяющих прогнозировать зависимую переменную с расчетом коэффициента аппроксимации R^2 . Статистические данные представлены в виде интенсивных общих и по возрасту показателей заболеваемости ЗНО, рассчитанных на 100 тыс. населения соответствующего возраста и пола [6]. За анализируемый период структура населения края изменилась в сторону постарения. В 2010 г. между городским и краевым населением максимальные различия в структуре связаны с возрастными группами 40–44 и 45–49 лет, в 2019 г. – 50–54 и 55–59 лет. Заболеваемость ЗНО на период до 2024 г. (период реализации проекта «Борьба с онко-



логическими заболеваниями») прогнозировали с помощью линейного регрессионного уравнения:

$$y = b + ax,$$

где y – прогнозируемое значение заболеваемости;

x – порядковый номер года наблюдения, начиная от точки отсчета (2010 г.);

b – константа;

a – коэффициент, отражающий среднее изменение y при увеличении x на одну единицу.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

За период с 2010 по 2019 г. в Красноярском крае прослеживалась устойчивая линейная тенденция к росту заболеваемости онкологическими заболеваниями. В 2010 г. показатель заболеваемости среди населения Красноярского края составил 317,4 случая на 100 тыс. населения. За исследуемый период данный показатель увеличился на 51,0%, составив в 2019 г. 481,0 на 100 тыс. населения.

Рост заболеваемости как среди мужского, так и женского населения за исследуемый период носит устойчивый характер, без периодов снижения. Так, с 2010 по 2019 г. у мужчин заболеваемость возросла с 319,3 до 476,6 на 100 тыс. населения (прирост показателя – 49,3%), у женщин – с 315,1 до 483,7 на 100 тыс. населения (прирост – 54,8%).

В 2010 г. заболеваемость ЗНО у мужчин преобладала над заболеваемостью среди женского населения на 1,3%. С 2011 г. наблюдалась обратная тенденция: заболеваемость среди женщин превысила таковую среди мужчин. По итогам 2019 г., заболеваемость среди женщин на 1,5% выше заболеваемости среди мужчин.

При изучении повозрастных показателей заболеваемости ЗНО среди населения Красноярского края установлено следующее. Максимальное число заболевших мужчин и женщин отмечается в возрастной группе 65–69 лет – 22,1 и 15,9% соответственно.

Средний возраст заболевших в 2019 г. по сравнению с 2010 г. увеличился: у мужчин до 64,5 года (в 2010 г. – 63,9 года), у женщин до 64,2 года (в 2010 г. – 62,4 года). Средний возраст заболевших обоого пола составил 64,3 года (2010 г. – 63,1 года).

Существенный рост заболеваемости зарегистрирован практически во всех возрастных группах. В среднем с 2010 по 2019 г. показатель по всем возрастным группам увеличился на 34%. Исключение – возраст 20–24 года. В этой возрастной группе показатель заболеваемости снизился на 11,8%. Максимальный рост зафиксирован в группе 65–69 лет – 58,1%. Среди женщин в возрасте 65–69 лет показатель уменьшился на 79,1%, в возрасте 45–49 лет – на 39,5%, среди мужчин в возрасте 65–69 и 30–34 лет – на 39,2 и 32,8% соответственно.

Основные причины роста заболеваемости связаны с целевым интенсивным поиском онкологической патологии медицинскими работниками первичной медико-санитарной помощи, возросшей профессиональной компетенцией, проведением диспансеризации, профилактических осмотров, улучшением статистического учета, увеличением доли лиц пожилого возраста среди населения. Как следствие – увеличение частоты выявления ЗНО, в том числе на ранних стадиях.

Так, доля ЗНО в 2019 г., выявленных на стадиях I–II, составила 56,2%. По сравнению с 2010 г. (34,9%) этот показатель увеличился на 61,0%. Максимальный рост показателя раннего выявления в 2019 г. по сравнению с 2010 г. отмечался при ЗНО печени – на 650,0% (с 1,4 до 10,5%), пищевода – на 252,8% (с 8,9 до 31,4%), полости рта – на 79,2% (с 17,3 до 48,3%), легкого – на 128,6% (с 14,0 до 32,0%). Сохраняется рост выявления на стадиях I–II ЗНО видимых локализаций: прямой кишки – на 256,1% (с 15,5 до 55,2%), щитовидной железы – на 18,6% (с 69,6 до 82,9%), губы – на 7,4% (с 86,9 до 93,2%). Раннее выявление ЗНО молочной железы с 2015 г. увеличилось на 25,5% (с 60,5 до 75,9%). Раннее выявление

ЗНО делает возможным применение новых миниинвазивных медицинских технологий, позволяющих снизить риск инвалидизирующих осложнений и сохранить трудоспособность пациентов, увеличить пятилетнюю выживаемость (с 47,3% в 2010 г. до 55,1% в 2019 г.), снизить летальность на первом году с момента установления диагноза (с 25,8% в 2010 г. до 21,0% в 2019 г.). В целях прогнозирования заболеваемости до 2024 г. проанализирована динамика показателей за десять лет. Получены линейные уравнения тренда, из которых максимально высокий уровень аппроксимации имело уравнение, описывающее динамику данного показателя среди женского населения Красноярского края:

$$y = 11,9x + 318,13.$$

Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,910$ показывает, что данное уравнение на 91% описывает изменение исходных данных, обеспечивая достаточно высокую вероятность точности прогноза. При использовании указанного уравнения прогнозируемый уровень заболеваемости ЗНО среди женского населения Красноярского края к 2024 г. может составить 509,6 случая на 100 тыс. населения, то есть возрастет в 1,6 раза по сравнению с 2010 г. и на 5,4% по сравнению с 2019 г. Уровень заболеваемости ЗНО по Красноярскому краю в целом можно спрогнозировать с помощью уравнения:

$$y = 10,6x + 321,47.$$

Коэффициент аппроксимации R^2 для данного уравнения равен 0,886 (88,6%). Заболеваемость при условии сохранения описываемой регрессионным уравнением тенденции среди населения Красноярского края в 2024 г. может увеличиться до 502,3 случая на 100 тыс. населения, то есть в 1,6 раза превысит показатель 2010 г. и на 4,5% – показатель 2019 г. Прогнозируемая заболеваемость ЗНО среди мужского населения рассчитана с помощью уравнения:

$$y = 9,12x + 324,37.$$

Данное уравнение достоверно на 83,5% ($R^2 = 0,835$). Заболеваемость к 2024 г. составит 507,1 случая на



100 тыс. населения, что в 1,6 раза превысит показатель 2010 г. и на 6,4% – показатель 2019 г. В структуре общей заболеваемости ЗНО на протяжении последних лет ведущими локализациями остаются ЗНО молочной железы, кожи, легкого, предстательной железы и желудка.

В структуре заболеваемости в 2019 г. первое место занимали ЗНО молочной железы – 11,7% (1615 случаев), второе – ЗНО кожи – 11,6% (1601 случай), третье – ЗНО легкого – 9,9% (1371 случай), четвертое – ЗНО предстательной железы – 8,4% (1163 случая) [4]. Заболеваемость раком молочной железы за исследуемый период увеличилась с 68,1 случая на 100 тыс. женского населения в 2010 г. до 105,4 – в 2019 г. (54,8%). Среднегодовой прирост заболеваемости составил 4,4%, максимальный прирост отмечался в 2012 г. (на 10,6% по отношению к 2011 г.). Максимальный показатель заболеваемости зафиксирован в возрастной группе 65–69 лет. При прогнозе заболеваемости использовалось уравнение:

$$y = 2,93x + 69,64.$$

$R^2 = 0,942$ показывает, что данное уравнение на 94% достоверно описывает изменение прогнозируемых данных. Заболеваемость раком молочной железы к 2024 г. достигнет 111,2 случая на 100 тыс. женского населения, что на 1,6 превысит показатель 2010 г. и на 5,0% – показатель 2019 г. Второе место в общей структуре заболеваемости ЗНО в 2019 г. занимал рак кожи – 10,9%. С 2010 г. общая заболеваемость раком кожи возросла на 85,0% (с 30,1 до 55,7 случая на 100 тыс. населения). Заболеваемость среди мужчин увеличилась на 99,1%, составив в 2019 г. 44,6 случая на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – на 77,2% – 65,4 случая на 100 тыс. женского населения.

Заболеваемость среди женщин в среднем в 1,6 раза выше, чем среди мужчин. Максимальный разрыв зафиксирован в 2015 г. – 1,6 раза, или 73,8% (мужчины – 26,4, женщины – 46,1 на 100 тыс. населения соответствующего пола).

К 2024 г. общая заболеваемость раком кожи может достигнуть 62,7 случая на 100 тыс. населения ($y = 2,075x + 19,094$). $R^2 = 0,87$ свидетельствует о достоверности прогноза на 87,1%. Данный показатель выше показателя 2019 г. на 12,6%.

Заболеваемость среди женщин в 2024 г. по сравнению с 2019 г. увеличится на 6,6% – до 69,7 случая на 100 тыс. женского населения. $R^2 = 0,868$ (достоверность прогноза – 86,8%). Прогноз заболеваемости раком кожи среди мужчин описан уравнением $y = 1,425x + 15,305$, $R^2 = 0,828$. Заболеваемость к 2024 г. может достигнуть 51,2 случая на 100 тыс. мужского населения, что в 1,1 раза превысит показатель 2019 г. Заболеваемость раком легкого с 2010 по 2019 г. возросла на 11,2%, составив в 2019 г. 47,7 случая на 100 тыс. Это пик заболеваемости за весь период.

У мужчин прирост заболеваемости за анализируемый период составил 6,7% (с 73,0 до 77,9 случая на 100 тыс.), у женщин – 28,5% (с 13,6 до 18,2 случая на 100 тыс.). Прогноз показателей заболеваемости выявил, что наиболее высоким уровнем аппроксимации характеризуется уравнение, описывающее динамику заболеваемости среди женского населения региона:

$$y = 0,62x + 17,51.$$

При этом $R^2 = 0,745$ показывает, что данное уравнение на 74,5% описывает изменение исходных данных, обеспечивая достаточно высокую вероятность точности прогноза. При использовании данного уравнения прогнозический уровень заболеваемости раком легкого среди женского населения Красноярского края к 2024 г. может составить 25,4 случая на 100 тыс. населения, то есть увеличится в 1,5 раза по сравнению с 2010 г. и на 19,8% по сравнению с 2019 г. Уровень заболеваемости раком легкого по Красноярскому краю в целом можно спрогнозировать с помощью уравнения:

$$y = 0,37x + 48,8.$$

Коэффициент аппроксимации для данного уравнения практически в два раза ниже преды-

дущих – 0,312. Заболеваемость раком легкого при условии сохранения описываемой регрессионным уравнением тенденции среди населения Красноярского края в 2024 г. может увеличиться до 51,1 случая на 100 тыс. населения. Это в 1,2 раза выше, чем в 2010 г., и на 4,5%, чем в 2019 г. В связи с высокой вариативностью показателей заболеваемости раком легкого среди мужского населения Красноярского края ($R^2 = 0,009$) прогнозирование у них заболеваемости до 2024 г. не представляется возможным.

Заболеваемость раком предстательной железы за период 2010–2019 гг. возросла в 3,1 раза (210,4%) – с 27,9 до 86,6 на 100 тыс. мужского населения. Наиболее активный рост зарегистрирован начиная с 2012 г. Среднегодовой прирост по отношению к предыдущему году составляет 33,1%. Максимальная заболеваемость зафиксирована в возрастных группах 80–84 года и 85 лет и старше. Начиная с 2011 г. активный рост наблюдается в возрастных группах 60–64, 65–69 и 70–74 года.

В целях прогнозирования заболеваемости до 2024 г. было получено линейное уравнение тренда:

$$y = 4,345x + 25,54.$$

$R^2 = 0,773$ показывает, что данное уравнение на 77,3% описывает изменение исходных данных, обеспечивая достаточно высокую вероятность точности прогноза. Заболеваемость раком предстательной железы к 2024 г. может достигнуть 92,5 случая на 100 тыс. мужского населения, то есть увеличится в 3,3 раза по сравнению с 2010 г. и на 6,8% – по сравнению с 2019 г.

Заключение

Заболеваемость ЗНО за период 2010–2019 гг. в Красноярском крае возросла на 51,0%. Показатель заболеваемости у мужчин за десять лет увеличился на 49,3%, у женщин – на 54,8%. Рост заболеваемости у мужчин и женщин за исследуемый период носит устойчивый характер, без периодов снижения. С 2011 г. заболеваемость ЗНО у женщин преобладает над забо-



леваемостью у мужчин в среднем на 1,5%.

Повозрастной анализ заболеваемости ЗНО в регионе выявил максимальный прирост заболеваемости и у мужчин, и у женщин в возрастной группе 65–69 лет – 22,1 и 15,9% соответственно. Схожие показатели отмечаются в целом по РФ и в ряде регионов [7, 8]. Данная тенденция с учетом прогнозируемого в РФ увеличения средней продолжительности жизни свидетельствует о потенциальном увеличении заболеваемости ЗНО в будущем.

Среди населения региона максимальный повозрастной уровень заболеваемости за исследуемый период характерен для возрастной группы 65–69 лет. Аналогичная тенденция отмечается среди женщин. У мужского населения максимальный рост за-

фиксирован в возрастных группах 65–69 и 30–34 лет – 39,2 и 32,8% соответственно.

По прогнозам, к 2024 г. заболеваемость ЗНО среди населения Красноярского края увеличится в 1,6 раза по сравнению с 2010 г. и на 5,4% по сравнению с 2019 г. Для женского населения прогнозируется аналогичная тенденция: увеличение в 1,6 раза по сравнению с 2010 г. и на 5,4% по сравнению с 2019 г. У мужского населения заболеваемость возрастет на 6,4%.

При анализе основных локализаций выявлено, что активный рост заболеваемости начинается с 2012 г. С 2010 г. ЗНО чаще выявляются в более молодых возрастных группах.

К 2024 г. заболеваемость раком молочной железы может увеличиться на 5,0% по сравнению

с 2019 г. и составит 111,2 случая на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость раком кожи в 2024 г. может достигнуть 62,7 случая на 100 тыс. населения. При этом наиболее активный рост произойдет за счет женского населения – на 6,6% (69,7 случая на 100 тыс. женского населения). Заболеваемость раком легкого у населения Красноярского края возрастет в 1,2 раза по сравнению с 2010 г. и на 4,5% по сравнению с 2019 г. Максимальный достоверный прирост заболеваемости прогнозируется у женщин – в 1,5 раза по сравнению с 2010 г. и на 19,8% по сравнению с 2019 г.

Прогнозируемые показатели заболеваемости раком предстательной железы показывают, что к 2024 г. заболеваемость достигнет 92,5 случая на 100 тыс. мужского населения. ☺

Литература

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год // minzdrav.gov.ru/ministry/programs/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravooxraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-sub-ektov-rossiyskoy-federatsii-za-2014-god.
2. GLOBOCAN 2018: Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 // globocan.iarc.fr.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
6. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
7. Иванюков А.К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире, РФ и отдельных ее регионах (обзор литературы) // Молодой ученый. 2014. № 2 (61). С. 337–339.
8. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Республике Алтай // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 4. С. 465–469.

Analysis of Malignant Neoplasms Incidence in the Krasnoyarsky Area for 2010–2019 Years

R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}, A.A. Modestov, PhD^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, M.P. Klimenok¹, Ye.V. Slepov, PhD²

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The article analyzes malignant neoplasms incidence in the Krasnoyarsky Area for the period of 2010–2019 and presents medium-term indicators up to 2024 in the individual localizations aspect.

Key words: incidence of malignant neoplasms, linear regression equation, predicted value of morbidity, approximation coefficient, Krasnoyarsky Area



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого
Красноярский краевой
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

Современные возможности анти-PD-1-терапии при распространенном уротелиальном раке

Р.А. Зуков, д.м.н., проф., Д.В. Черняев

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Черняев Д.В. Современные возможности анти-PD-1-терапии при распространенном уротелиальном раке // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-68-72

Лечение уротелиального рака (УР) остается одной из самых сложных задач в онкологии. Большинство опухолей возникает в мочевом пузыре и, несмотря на современные возможности хирургической помощи, зачастую рецидивирует и переходит из локализованной в метастатическую форму. До недавнего времени возможности противоопухолевой лекарственной терапии УР были весьма ограничены. Основу химиотерапевтического лечения составляли платиносодержащие режимы, которые вызывали серьезные токсические реакции и имели множество противопоказаний к назначению. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек позволило не только продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество, но в ряде случаев также достигнуть полного излечения. К зарегистрированным на сегодняшний день анти PD-1-препаратам относятся пембролизумаб и ниволумаб. Международные исследования данных лекарственных препаратов подтвердили их высокую эффективность и низкую токсичность у пациентов с УР. В статье проанализированы актуальные схемы лечения УР анти-PD-1-ингибиторами иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) и представлен собственный опыт лечения пациента с распространенным раком мочевого пузыря пембролизумабом. На фоне лечения был достигнут полный ответ при удовлетворительной переносимости препарата.

Ключевые слова: уротелиальный рак, анти-PD-1-препараты, ингибиторы иммунных контрольных точек, пембролизумаб, ниволумаб

Введение

Уротелиальная карцинома, или уротелиальный рак (УР), – злокачественное новообразование,

которое развивается из эпителия мочевыводящих путей. УР занимает четвертое место по распространенности после рака

молочной железы, рака легкого, колоректального рака и рака предстательной железы [1]. Данное заболевание может развиваться на уровне как верхних мочевыводящих путей, к которым относятся чашечно-лоханочная система почки и мочеточники, так и нижних – в мочевом пузыре и уретре. Частота развития рака на разных уровнях мочевыводящих путей неодинакова. Так, УР верхних мочевыводящих путей встречается достаточно редко – по разным данным, от 5 до 10% всех случаев [2]. На долю рака мочевого пузыря приходится около 90% всех случаев УР, что делает его самой частой злокачественной опухолью мочевыводящих путей и ставит на второе место среди всех злокачественных новообразований мочеполювых органов [3].

Помимо частоты возникновения опухоли установлена и закономерность в отношении инвазивности рака. Несмотря на более редкую частоту встречаемости УР верхних мочевыводящих путей, доля первоначально инвазивных форм в данных органах достигает 60%. Напротив, при УР мочевого пузыря лишь 15–20% опухолей прорастают в мышечный слой [4].



Приведенные факты обуславливают прогноз и выбор подхода к лечению. К сожалению, даже после радикального удаления опухоли в большинстве случаев развивается рецидив заболевания с переходом в метастатическую форму. Зачастую на этапе первичного обследования у пациентов диагностируется запущенная стадия заболевания. Несмотря на успехи в лечении уротелиальной карциномы, клинические исходы при метастатическом заболевании остаются неудовлетворительными, пятилетняя выживаемость составляет около 6% [5].

Кроме того, УР чаще встречается у пожилых пациентов (70 лет и старше), многие из которых имеют ряд сопутствующих заболеваний, в результате чего значительная доля вновь выявленных пациентов не могут перенести стандартные режимы химиотерапии на основе препаратов платины из-за развития непереносимой цитотоксичности. Таким образом, около 50% пациентов по тем или иным причинам имеют противопоказания к назначению платиносодержащей химиотерапии [6].

Благодаря созданию ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих звенья пути передачи иммунного сигнала, таких как рецептор программируемой смерти 1 (PD-1), появилась альтернатива стандартному химиотерапевтическому лечению и увеличилось показатели общей выживаемости у пациентов с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным УР. Заметим, что УР характеризуется высокой мутационной нагрузкой [7], что подчеркивает выраженную иммуногенность опухоли. Кроме того, имеются данные, подтверждающие наличие высокой экспрессии PD-L1 при раке мочевого пузыря, которая напрямую коррелирует со стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии [8].

На основании изложенного можно говорить о потенциальной эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек при

распространенном УР. К разрешенным в России анти-PD-1-моноклональным антителам (МКА), активно используемым при УР, относятся пембролизумаб и ниволумаб [9].

Механизм действия этих препаратов следующий. На мембране иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов) присутствует белок PD-1 (programmed cell death protein 1). При взаимодействии рецептора Т-лимфоцита с главным комплексом гистосовместимости на опухолевой клетке происходит ее распознавание. Т-лимфоцит готов уничтожить ее, но белок PD-1 связывается с расположенным на поверхности опухолевой клетки лигандом PD-L1 и/или PD-L2. Иммунная клетка инактивируется – тормозится пролиферация, не происходит выделения цитокинов, отвечающих за уничтожение злокачественных клеток. Таким образом, опухоль избегает иммунного надзора со стороны организма и продолжает расти. Чем больше опухолевых клеток и клеток микроокружения опухоли экспрессируют PD-L1/L2, тем активнее опухоль ускользает от иммунного ответа. Анти-PD-1-МКА блокируют связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2, тем самым препятствуя инактивации Т-клеток, что позволяет цитотоксическим лимфоцитам преодолеть защиту опухолевых клеток и уничтожить их.

Сегодня исследуется ряд новых иммунотерапевтических агентов для лечения пациентов с диссеминированным УР в первой и второй линиях, немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, а также в качестве нео- и адъювантного лечения и конкурентной опции у кандидатов на проведение лучевой терапии при местнораспространенных опухолях [10].

Ниволумаб

Ниволумаб является человеческим IgG4-антителом, нацеленным на PD-1-рецептор. Эффективность ниволумаба при распространенном УР подтвер-

ждена результатами двух исследований, в которых пациенты изначально получали платиносодержащую химиотерапию. Речь идет об исследованиях CheckMate 032 [11] и CheckMate 275 [12], результаты которых были оценены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), и в феврале 2017 г. ниволумаб был одобрен для лечения платинорезистентного метастатического УР.

В открытом исследовании фазы I/II CheckMate 032 [11] 78 больным проводили внутривенную инфузию ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые две недели. Первичной конечной точкой была выбрана частота объективных ответов (ЧОО). Медиана наблюдения в исследовании составила 15,2 месяца, ЧОО достигла 24,4%, а у 5–6% больных был достигнут полный ответ на фоне лечения. Кроме того, показатели ответов не были связаны с экспрессией PD-L1. Из нежелательных явлений (НЯ) отмечались изменения кожных покровов – 42%. В 10% случаев наблюдались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта. Зарегистрировано два летальных исхода по причине тромбоцитопении и пневмонита [13].

В исследовании фазы II CheckMate 275 оценивали эффективность лечения ниволумабом у 265 больных с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим УР после химиотерапии платиносодержащими режимами. Как и в исследовании CheckMate 032, ЧОО рассматривалась в качестве первичной конечной точки. Объективный ответ был зарегистрирован у 19,6% пациентов при медиане наблюдения семь месяцев. Частота ответов не была связана с уровнем экспрессии PD-L1. Выделение подгрупп пациентов проводилось с помощью анализатора Dako, уровнем отсечения в 1 и 5%. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 8,7 месяца, а ОВ при уровне PD-L1 ниже 1% и выше 5% достигла 6,0 и 11,3 месяца соответственно. Основными НЯ на фоне лечения были ди-



ария и усталость. Токсичность 3–4-й степени отмечалась у 17,8% пациентов [13].

Пембролизумаб

Пембролизумаб относится к гуманизированным антителам, нацеленным на PD-1-рецепторы Т-лимфоцитов, взаимодействие с которыми приводит к блокированию взаимодействия рецепторов PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых клеток и клеток микроокружения опухоли.

В рандомизированном исследовании фазы III KEYNOTE-045 [11] сравнивали эффективность пембролизумаба 200 мг каждые три недели и химиотерапии по выбору исследователя (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин) у пациентов с ранее леченным метастатическим УР. В качестве первичных конечных точек были выбраны выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Согласно полученным данным, ОВ была достоверно выше в группе иммунотерапии – 10,3 месяца. В группе химиотерапии этот показатель составил 7,4 месяца. Медиана ВБП была сопоставима в указанных группах, но трехлетняя ВБП составила около 10% в группе пембролизумаба и 2% – в группе химиотерапии [14]. ЧОО была практически в два раза выше в группе иммунотерапии (21 против 11%), а у 7–19% (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1) пациентов отмечался полный ответ. Кроме того, в группе пембролизумаба продолжительность ответа не менее 12 месяцев была значительно выше, чем в группе химиотерапии (68 против 35%). Иммунотерапия переносилась лучше, чем химиотерапия. Частота НЯ любой степени была ниже в группе пембролизумаба (69,1 против 90%). Количество случаев прекращения лечения из-за НЯ также было меньше в группе иммунотерапии (5,6 против 11%) [15]. Профиль НЯ пембролизумаба соответствовал таковому в исследованиях с участием пациентов с другими злокачественными новообразованиями. Таким образом,

в исследовании KEYNOTE-045 продемонстрировано преимущество МКА в лечении распространенного УР, подтверждено увеличение медианы ОВ почти на три месяца по сравнению с химиотерапией при лучшей переносимости [14].

Последующее исследование фазы II KEYNOTE-052 проводилось у больных распространенным УР, у которых лечение цисплатином не представлялось возможным. Эффективность оценивали в зависимости от уровня экспрессии PD-L1: в ИТТ-популяции, у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 по показателю CPS (комбинированный показатель) < 10 и у пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10). В данном исследовании участвовали 370 пациентов. В общей популяции пациентов ЧОО составила 29%, у 7% был достигнут полный, а у 22% – частичный ответ. В группе пациентов с CPS ≥ 10 ЧОО достигла 47%, а полный ответ зарегистрирован у каждого пятого больного. Достигнутые ответы в течение не менее двух лет сохранялись в 57% случаев при CPS ≥ 10 и в 45% – при CPS < 10. При этом медиана длительности ответа у пациентов с CPS ≥ 10 так и не была достигнута. Двухлетняя ОВ составила 47% у пациентов с CPS ≥ 10 и 24% – у пациентов с CPS < 10 [16]. Таким образом, на сегодняшний день показанием для назначения пембролизумаба в первой линии терапии при распространенном УР является прежде всего невозможность проведения первой линии химиотерапии с включением цисплатина. При этом обязательно PD-L1-тестирование опухолевой ткани с помощью тест-систем при иммуногистохимическом исследовании. Для назначения пембролизумаба положительной считается экспрессия PD-L1 ≥ 10 (по показателю CPS) [15, 17]. Еще одно показание к назначению анти-PD-1-МКА (пембролизумаба и ниволумаба) – прогрессирование заболевания после первой линии платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии

PD-L1 [12, 18, 19]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время среди всех ингибиторов PD-1/PD-L1 только пембролизумаб продемонстрировал увеличение показателей ОВ в исследовании III фазы [14].

Клинический случай

Пациент П., 1952 г.р., впервые обратился за медицинской помощью в 2014 г. по поводу гематурии. Обследован в районной больнице, диагностирована папиллярная опухоль мочевого пузыря. В апреле 2014 г. выполнена трансуретральная резекция (ТУР) в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского (КККОД). На основании результатов гистологического заключения верифицирована уротелиальная папиллярная карцинома, G2, с инвазией в подслизистый слой; инвазии в мышечный слой не определялось. Пациенту установлен диагноз: рак мочевого пузыря, T1N0M0G2, транзиторная макрогематурия. В послеоперационном периоде проведена внутривезикулярная химиотерапия (ВПХТ) митомицином С, шесть введений. Больной находился на динамическом наблюдении: посещал контрольные осмотры онкоуролога через 3, 6, 12, 15 месяцев, признаков рецидива и прогрессирования не выявлено. На дальнейшие контрольные осмотры не являлся.

В марте 2016 г. по направлению терапевта лечебно-профилактического учреждения по месту жительства обратился в диспансер с жалобами на транзиторную гематурию, дизурию. В ходе обследования диагностировано множественное поражение мочевого пузыря: четыре образования от 0,8 до 3,0 см.

В апреле 2016 г. в КККОД выполнена ТУР мочевого пузыря, по результатам гистологического заключения – переходно-клеточный рак высокой степени клеточной анаплазии с инвазией в подслизистый слой, инвазия в мышечный слой не определена, множественные участки



дисплазии от умеренной степени до CIS. Больному установлен диагноз: рак мочевого пузыря, T1N0M0, комбинированное лечение в 2014 г., рецидив. В послеоперационном периоде рекомендована ВПХТ, выполнено два еженедельных введения митомицина С в мочевой пузырь в дозе 40 мг (от дальнейшего лечения пациент отказался из-за явлений выраженного цистита). Рекомендации по динамическому наблюдению не выполнял. В ноябре 2018 г. мужчина обратился с жалобами на боль в нижних отделах живота. При дообследовании на компьютерной томограмме (КТ) определялась инфильтративная опухоль мочевого пузыря с множественным метастатическим поражением лимфоузлов таза и забрюшинного пространства до уровня почечных артерий (рис. 1).

Пациенту выполнена холодовая биопсия опухоли, гистологическое заключение – переходноклеточный рак, G3. Установлен диагноз: рак мочевого пузыря, T1N0M0, комбинированное лечение в 2014 г., рецидив, ТУР + два курса ВПХТ в 2016 г., прогрессирование, множественное метастатическое поражение лимфоузлов забрюшинного пространства.

Для определения дальнейшей тактики ведения проведена оценка уровня экспрессии PD-L1: CPS – 49% (Ventana, SP-263). В феврале 2019 г. начата иммунотерапия пембролизумабом 200 мг один раз в три недели. Лечение переносил удовлетворительно. Из НЯ отмечались тошнота, сыпь, утомляемость 1-й степени. КТ брюшной

полости и малого таза после шести введений пембролизумаба у пациента показала частичный ответ (уменьшение размеров таргетных очагов на 40%) по критериям RECIST 1.1.

До марта 2020 г. пациент получил 17 введений пембролизумаба 200 мг один раз в три недели. Из НЯ сохранялась утомляемость 2-й степени. В марте 2020 г. проведена очередная КТ брюшной полости и малого таза: опухоль в мочевом пузыре не определена, тазовые лимфоузлы уменьшились до 8 мм, забрюшинные – до 10 мм по короткой оси (рис. 2). Всего пациент получил 19 введений пембролизумаба, от дальнейшего лечения отказался.

Таким образом, период наблюдения за пациентом с момента установления диагноза составил 75 месяцев. В качестве системной терапии по поводу прогрессирования заболевания выполнено 19 введений пембролизумаба. Последнее обследование больного проведено в июне 2020 г., признаков рецидива и прогрессирования нет. В ходе лечения пембролизумабом у пациента достигнут полный ответ по RECIST 1.1. Кроме того, отмечался приемлемый профиль токсичности, наиболее выраженное НЯ – утомляемость 2-й степени.

Заключение

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у больных УР. Применение анти-PD-1-МКА при распространенном раке мочевого пузыря считается оправданным, поскольку

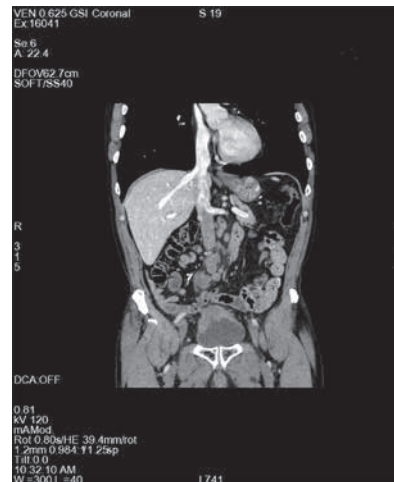


Рис. 1. КТ-картина до проведения системного лечения



Рис. 2. КТ-картина опухолевого ответа после 17 введений пембролизумаба

увеличивает продолжительность жизни пациентов, улучшает ее качество и в ряде случаев приводит к полному или стойкому частичному ответу опухоли на лечение. ☺

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 1. P. 5–29.
2. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с опухолями верхних мочевыводящих путей. М., 2014.
3. Бабаян А.Ю., Башкатов С.В., Карякин О.Б. и др. Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2009. № 3. С. 19–24.
4. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update // Eur. Urol. 2011. Vol. 59. № 6. P. 997–1008.
5. American Cancer Society. Survival rates for bladder cancer // www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.



6. *Sonpavde G., Bellmunt J., Rosenberg J.E. et al.* Patient eligibility and trial design for the salvage therapy of advanced urothelial carcinoma // *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014. Vol. 12. № 6. P. 395–398.
7. *Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F. et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types // *Nature.* 2013. Vol. 502. № 7471. P. 333–339.
8. *Inman B.A., Sebo T.J., Frigola X. et al.* PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression // *Cancer.* 2007. Vol. 109. № 8. P. 1499–1505.
9. Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря за 2020 г. Ассоциация онкологов России // oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_mochevogo_puzyrja.pdf.
10. Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешений на проведение клинических исследований. Статус: проводятся на период 2020 г. С. 88–163 // grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=1&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=RangeofAppList&orderType=desc&pageNum=163.
11. *Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al.* Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 11. P. 1590–1598.
12. *Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. № 3. P. 312–322.
13. A Study of nivolumab in participants with metastatic or unresectable bladder cancer // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387996.
14. *Necchi A., Fradet Y., Bellmunt J. et al.* 3598 – Three-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial: pembrolizumab (pembro) versus investigator’s choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC) // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v356–v402.
15. *Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al.* KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 11. P. 1015–1026.
16. *O’Donnell P.H., Balar A.V., Vuky J. et al.* KEYNOTE-052: phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC) – updated response and survival results // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 15. Suppl. P. 4546–4546.
17. *Balar A.V., Castellano D., O’Donnell P.H. et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. № 11. P. 1483–1492.
18. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *Lancet.* 2017. Vol. 389. № 10064. P. 67–76.
19. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *Lancet.* 2016. Vol. 387. № 10031. P. 1909–1920.

Modern Possibilities of Anti-PD-1 Therapy in the Advanced Urothelial Cancer

R.A. Zukov, PhD, Prof., D.V. Chernyaev

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Treatment of urothelial cancer (UC) today is one of the most difficult tasks in oncology. Most tumors arise in the bladder and, despite the modern possibilities of surgical care, often recur and pass from a localized to a metastatic form. Until recently, the possibilities of anticancer drug therapy for UC were very limited. The basis of chemotherapy treatment is platinum-containing regimens that cause serious toxic reactions and have contraindications to the appointment. However, the emergence of inhibitors of immune checkpoints makes it possible not only to prolong the life of patients and improve its quality, but also, in some cases, to achieve a complete cure. Registered anti-PD-1 drugs to date include pembrolizumab and nivolumab. International studies of these drugs have confirmed their high efficiency and low toxicity in the treatment of urothelial cancer. In this article, we present our own experience of treating a patient with advanced bladder cancer with pembrolizumab. As a result of treatment, a complete response was achieved with satisfactory tolerability of the drug.

Key words: urothelial cancer, anti-PD-1 drugs, immune checkpoint inhibitors, pembrolizumab, nivolumab

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹



Рак легкого*



Меланома



Рак эндометрия
Рак шейки матки



Рак головы
и шеи



ПКР



Опухоли
с MSI-H



кЛХ



Уротелиальный
рак



Рак желудка



ГЦР

Реклама

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Минимальная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820

Торговое название: Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пемтресед в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитаксолом или наб-паклитаксолом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** – для пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРПШ; при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** – пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** – для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода с CPS ≥ 1 , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности которые ранее получили терапию. Гепатоцеллюлярный рак - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** – для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** – в комбинации с левнатинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР ($> 10\%$) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1 – 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРПШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРПШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с левнатинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развивавшимися более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557_09.2020



000 «МСД Фармасьюткалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msdr.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613_10.2020



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи

Е.Н. Еремина, Д.В. Гаврилюк, к.м.н., Р.А. Зуков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Екатерина Николаевна Еремина, eremina.catia2010@yandex.ru

Для цитирования: Еремина Е.Н., Гаврилюк Д.В., Зуков Р.А. Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-74-78

Разработка новых методов терапии злокачественных заболеваний, повышение их эффективности и безопасности – одна из актуальных задач современной медицины. Помимо радикального метода лечения меланомы большое значение имеет таргетная терапия. В статье представлен клинический случай длительного наблюдения пациентки с рецидивирующей меланомой кожи после оперативного лечения, получавшей комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK. После 14 курсов таргетной терапии отмечалась полная регрессия метастазов с последующей стабильной динамикой. С момента начала комбинированной терапии до момента смерти прошло 38 месяцев. Данный клинический случай демонстрирует возможности таргетной терапии в увеличении продолжительности и качества жизни больных метастатической меланомой кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, таргетная терапия, рецидив, генерализация, ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, дабрафениб, траметиниб

Введение

Меланома представляет собой злокачественную опухоль, обычно развивающуюся из клеток, образующих пигмент меланин [1, 2]. Это одна из наиболее агрессивных и непредсказуемых неоплазий, метастазирующих как лимфогенно, так и гематогенно фактически во все органы и ткани.

Несмотря на то что на долю меланомы приходится около 1% диагностированных злокачественных новообразований, она является причиной большинства летальных исходов, обусловленных опухолями кожи. До недавнего времени эффективных вариантов лечения пациентов с распространенной меланомой кожи было немного. Исторически ответ на обычную химиотерапию и иммуномодулирующую терапию (интерлейкин 2 или интерферон-альфа) составлял 5–19% [2]. Новые терапевтические

опции включают методы, направленные на генетические мутации в клетках опухоли [3, 4].

Меланома относится к опухолям с высокой мутационной нагрузкой. В большинстве случаев имеют место мутации, связанные с митоген-активируемой протеинкиназой (сигнальный путь MAPK) [4], участвующей в процессах роста, пролиферации и выживания опухолевых клеток. Онкогенную активацию сигнального пути MAPK запускают несколько механизмов. Наиболее распространенный из них – конститутивная активация киназы BRAF. Данная мутация встречается примерно в 40–60% случаев [5].

BRAF кодирует цитоплазматическую серин-треониновую киназу. Более 97% мутаций BRAF локализованы в кодоне 600. Наиболее частая мутация (до 90% случаев) вызвана трансверсией T → A на нуклеотиде 1799 (T1799A), что приводит к за-

мене валина (V) на глутаминовую кислоту (E) в кодоне 600. Менее распространенными считаются замены азотистых оснований: тимины V600K – около 8–20%, аргинина V600R – 1%, лейцина V600M – 0,3%, аспарагиновой кислоты V600D – 0,1% [6].

Меланома с мутацией BRAF имеет отличительные клинические признаки и характеризуется более агрессивным течением по сравнению с меланомой дикого типа (WT) BRAF. Пациенты с мутацией BRAF обычно моложе, чаще имеют гистологический тип поверхностно-распространяющейся либо узловой меланомы, возникающей на анатомических областях без хронического солнечного излучения. Кроме того, опухоли-мутанты BRAF более склонны к метастазированию в головной мозг, чем опухоли BRAF WT. BRAF-мутация при меланоме также ассоциируется



с более низкой общей выживаемостью (ОВ) пациентов [7]. Идентификация BRAF-мутации привела к разработке вемурафениба и дабрафениба, селективных ингибиторов BRAF-киназы с активирующими мутациями в кодоне V600, а также траметиниба и кобиметиниба – ингибиторов киназы MEK [8]. Комбинированная терапия с ингибиторами BRAF и MEK (например, дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб) способствовала значительному увеличению ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных меланомой с BRAF-мутацией V600. Результаты трехлетнего контрольного анализа были представлены в двух рандомизированных исследованиях фазы III, в которых сравнивали эффективность комбинаций «дабрафениб + траметиниб», «дабрафениб + плацебо» (COMBI-d) и монотерапии вемурафенибом (COMBI-v) у пациентов с BRAF-мутацией V600 [8, 9]. В исследовании COMBI-d трехлетние ОВ и ВБП в группе «дабрафениб + траметиниб» составили 44 и 22%, в группе «дабрафениб + плацебо» – 32 и 12% соответственно. В исследовании COMBI-v трехлетние ОВ и ВБП в группе «дабрафениб + траметиниб» составили 45 и 24%, в группе «дабрафениб + плацебо» – 31 и 10% соответственно. Профиль безопасности длительной комбинированной терапии был аналогичен таковому в предыдущих работах [8–10]. На текущий момент имеются пятилетние данные рандомизированных исследований комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK при неоперабельной и метастатической меланоме с наличием мутации в гене BRAF V600E/K. В общей сложности 563 пациента (211 участник исследования COMBI-d и 352 участника исследования COMBI-v) были случайным образом распределены на группы «дабрафениб + траметиниб». Четырехлетняя ВБП составила 21% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–24), пятилетняя – 19% (95% ДИ 15–22). Четырехлетняя ОВ достигла 37% (95% ДИ 33–42), пятилетняя – 34% (95% ДИ от 30 до 38). В многомерном анализе исходные

факторы (например, количество метастатических очагов и уровень лактатдегидрогеназы) были напрямую связаны с ВБП и ОВ [11]. Показано, что комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK ассоциируется со значительным долгосрочным эффектом. Поэтому определение статуса мутации BRAF должно быть приоритетом для клинициста [12].

Клинический случай

Пациентка В., 46 лет, находилась под наблюдением в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского с июля 2015 г. Больная обратилась с жалобами на наличие в области левого бедра пигментного невуса в течение четырех лет. Последние шесть месяцев отмечались рост образования, изменение цвета невуса – угольно-черный, появление асимметричной формы. В анамнезе пациентки хронический вирусный гепатит С, минимальная степень биохимической активности.

В дневном хирургическом стационаре 28 июля 2015 г. выполнена операция – широкое иссечение опухоли кожи левого бедра. Гистологическое исследование: пигментная меланнома, без изъязвления, толщина опухоли по Бреслоу до 2 мм, удалена в пределах здоровых тканей. Диагностирована пигментная меланнома кожи левого бедра, стадия IВ (T2aN0M0). В соответствии с клиническими рекоменда-

циями, с учетом стадии опухолевого процесса пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

На контрольном визите в мае 2017 г. появились жалобы на наличие пальпируемого лимфоузла в паховой области слева. Ультразвуковое исследование (УЗИ) паховых лимфоузлов от 22 мая 2017 г. показало несколько (не менее пяти-шести) увеличенных лимфоузлов гетерогенной структуры с недифференцированным средостением. Размер наибольшего из них 38 × 15 × 25 мм.

30 мая 2017 г. выполнена паховая лимфаденэктомия слева. Гистологическое исследование: метастазы пигментной меланомы кожи в пяти лимфоузлах из восьми. От адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b пациентка отказалась, выбрав динамическое наблюдение.

В августе 2017 г. при очередном обследовании зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса: боль и отек левой конечности, опухоль в левой подвздошной области. При осмотре в левой подвздошной области выявлена опухоль до 5,0 см, левая нижняя конечность отечна (в пахово-подвздошной области слева деревянистой плотности). Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ-КТ) от 10 августа 2017 г. (рис. 1А): на серии томограмм всего тела участок очагового накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в левой половине позвонка

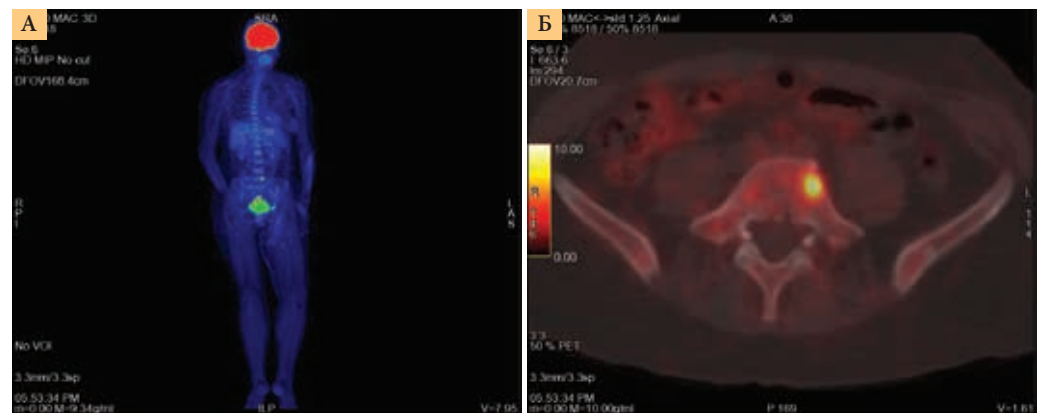


Рис. 1. ПЭТ-КТ от 10 августа 2017 г.: очаг вторичного поражения в L5 (А – участок накопления ФДГ в левой половине позвонка L5, Б – очаг в L5 1,0 см без явных патологических структурных изменений на КТ)

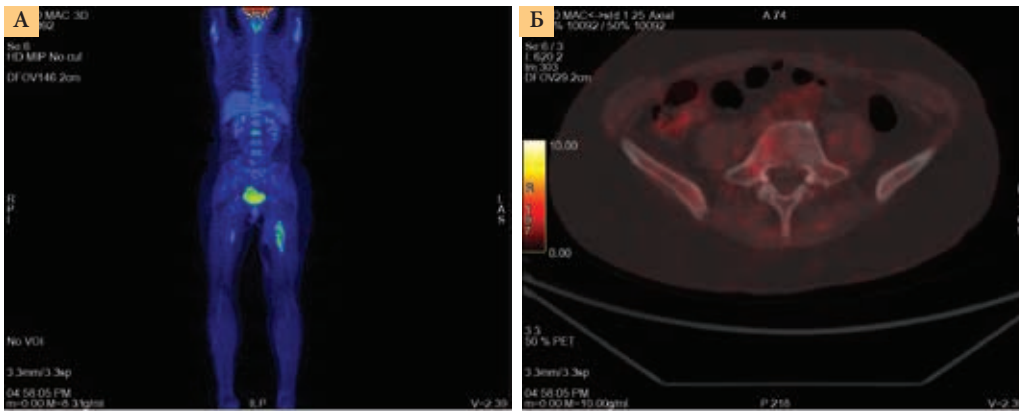


Рис. 2. ПЭТ-КТ от 6 марта 2018 г.: полный ответ опухоли на комбинированную таргетную терапию (А – участки патологического гиперметаболизма ФДГ не выявлены, Б – участок перестройки структуры тела L5 остеосклеротического характера)

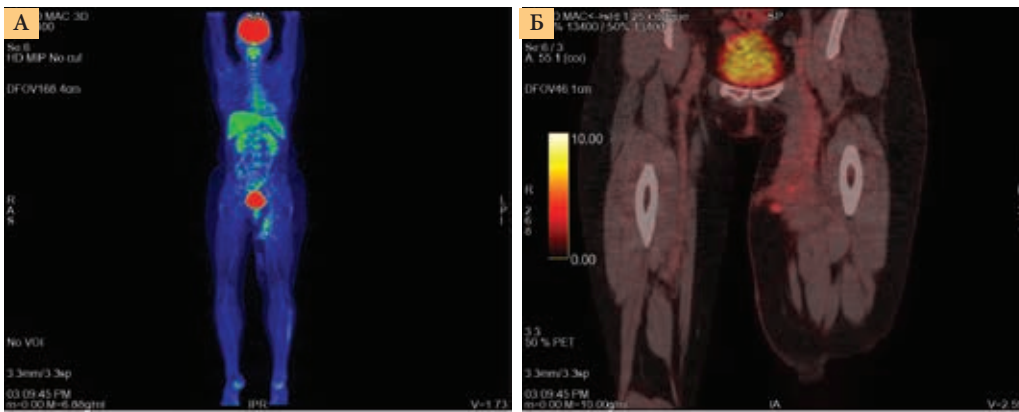


Рис. 3. ПЭТ-КТ от 10 января 2019 г.: прогрессирование заболевания (А – уплотнение по внутренней поверхности левого бедра с диффузно-очаговым накоплением ФДГ, Б – КТ-признаки лимфостаза конечности)

L5 скитиграфическим размером 1,0 см (SUVmax=8,74) без явных патологических структурных изменений на КТ (рис. 1Б). В левой паховой области на фоне послеоперационных изменений в мягких тканях отмечается участок повышенного накопления ФДГ линейной формы скитиграфическим размером до 1,6 см (SUVmax=6,48). Увеличенных метаболически активных лимфоузлов не обнаружено. Назначена терапия интерфероном альфа-2b 6 млн МЕ подкожно три раза в неделю в течение трех месяцев и терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота) 4 мг внутривенно капельно один раз в 28 дней № 3. Осмотр в ноябре 2018 г.: жалобы на слабость и утомляемость 2-й степени, головокружение 2-й степени, повышение температуры тела до 38 °С, тошноту, отечность бедра.

Status localis: в левой подвздошной области опухолевидное образование до 10 см, левая нижняя конечность резко отечна. УЗИ мягких тканей паховой области слева от 12 ноября 2017 г.: множественные образования пониженной эхогенности гетерогенной структуры с неровными нечеткими контурами, максимальным размером 21 × 16 × 11 мм. Результаты ПЦР-исследования (полимеразная цепная реакция), проведенного в августе 2017 г.: при изучении образца ДНК выявлена активирующая мутация в 15-м экзоне гена BRAF типа V600E, что означает чувствительность меланомы к таргетным препаратам. Заключение врачебной комиссии от 17 ноября 2017 г.: показана комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK. Начало лечения – 1 декабря 2017 г.:

траметиниб 2,0 мг один раз в день, дабрафениб 150 мг два раза в день. Переносимость терапии была удовлетворительной. Нежелательные явления невыраженные: слабость 1-й степени, сухость во рту 1-й степени, пирексия до 37,5 °С. При контрольном осмотре после третьего курса таргетной терапии клинически зафиксировано улучшение состояния: уменьшение болевого синдрома, снижение отежности нижней конечности. ПЭТ-КТ от 6 марта 2018 г.: на серии томограмм всего тела участков патологического гиперметаболизма ФДГ не выявлено (рис. 2А). Отмечается участок перестройки структуры остеосклеротического характера в левой половине тела L5 без проводимой терапии (рис. 2Б).

С 1 декабря 2017 г. по 3 декабря 2018 г. пациентка получала комбинированную таргетную терапию – 11 курсов. Запланированный 12-й курс отменен из-за развития нежелательного явления 2-й степени – гепатотоксичности. Контрольная ПЭТ-КТ от 10 января 2019 г.: неоднородное уплотнение мягких тканей по внутренней поверхности левого бедра с диффузно-очаговым накоплением ФДГ (рис. 3А) и признаками лимфостаза конечности, подозрение на рецидив (рис. 3Б).

С 24 января 2019 г. врачебной комиссией принято решение продолжить комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK.

В апреле 2019 г. после 14-го курса таргетной терапии пациентке выполнено иссечение опухоли мягких тканей послеоперационного рубца левого бедра. Гистологическое исследование: эпителиоидноклеточная меланома. Контрольная ПЭТ-КТ от 25 июня 2019 г.: неоднородное уплотнение мягких тканей по внутренней поверхности левого бедра диффузно-очагового характера без накопления ФДГ (рис. 4А и Б) и признаки лимфостаза конечности. Учитывая отсутствие признаков прогрессирования, врачебная комиссия рекомендовала динамическое наблюдение (контрольный осмотр через три месяца). При осмотре в ноябре 2019 г. вновь появились жалобы на образова-

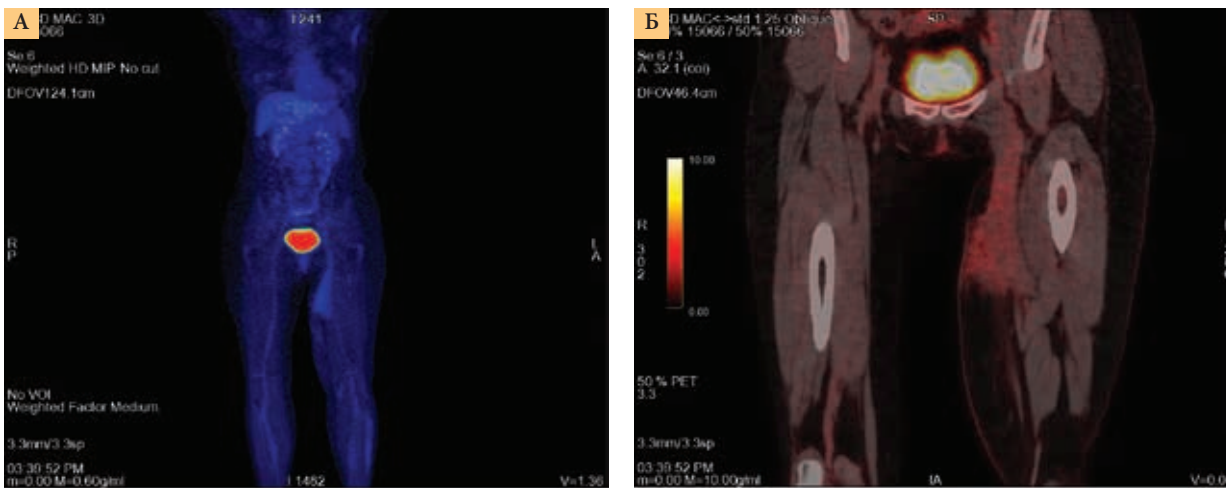


Рис. 4. ПЭТ-КТ от 25 июня 2019 г.: положительная динамика на фоне лечения (А – снижение накопления ФДГ в области левого бедра, Б – уменьшение лимфостаза конечности)

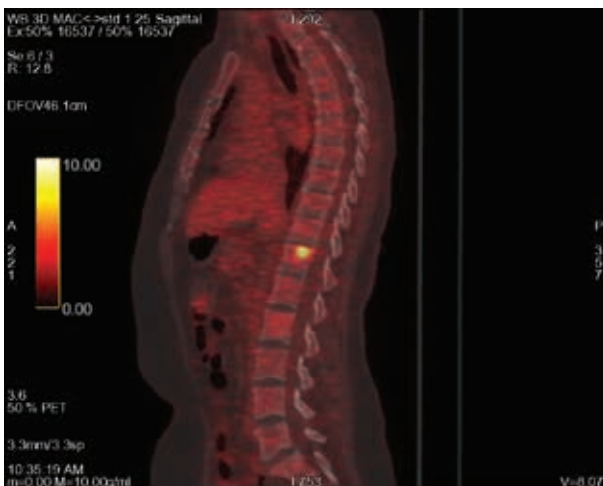


Рис. 5. ПЭТ-КТ от 25 октября 2019 г.: новый очаг поражения в теле Th12

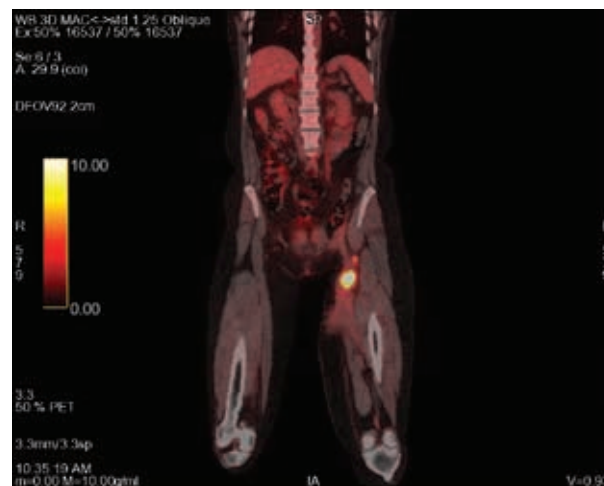


Рис. 6. ПЭТ-КТ от 25 октября 2019 г.: очаг по передней поверхности левого бедра, левой паховой связки

ние в паховой области слева, боль в позвоночнике (для купирования болевого синдрома пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты), отек левой нижней конечности. При проведении ПЭТ-КТ от 25 октября 2019 г. выявлены очаги метаболической активности радиофармпрепарата в образованиях подкожной клетчатки по передней поверхности трети левого бедра, а также в аналогичных по структуре образованиях в области левой паховой связки, гиподенсивном образовании в области большой поясничной мышцы слева, в теле позвонка Th12 (рис. 5) вторичного генеза (рис. 6). В паховой области слева с участком гипометаболизма в центре обра-

зования определяется зона распада SUVmax 20,30, диаметр 35 мм (рис. 7), а также в аналогичных по структуре образованиях: первое расположено выше SUVmax 6,48, диаметр 11 мм, второе и третье – в области паховой связки SUVmax 5,65 и 2,31, диаметр 11 и 7 мм (по сравнению с ПЭТ/КТ от 10 января 2019 г. динамика явно отрицательная). Врачебная комиссия краевого онкологического диспансера рекомендовала возобновить с 6 ноября 2019 г. комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK (траметиниб 2,0 мг один раз в день, дабрафениб 150 мг два раза в день). В январе 2020 г. зарегистрировано бессимптомное множественное

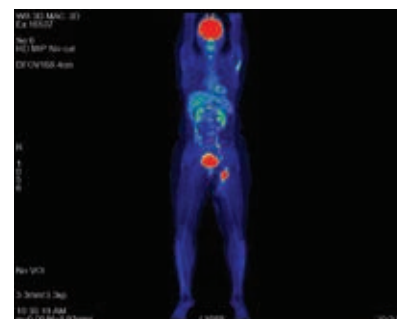


Рис. 7. ПЭТ-КТ от 25 октября 2019 г.: в паховой области слева зона распада

метастатическое поражение головного мозга, прекращена таргетная терапия. 10 января начат курс иммунотерапии моноклональным антителом пембролизумабом 10 мг/кг внутривенно каждые две недели.



После третьего курса лечение остановлено из-за развития тяжелого нежелательного явления 3-й степени – гепатита, сопровождавшегося явлениями печеночно-клеточной недостаточности и паренхиматозной желтухи, статус больной по ECOG 4.

Впоследствии специальное противоопухолевое лечение не прово-

дилось. Пациентка получала симптоматическое лечение по месту жительства.

На протяжении всего периода болезни, до января 2020 г., больная была социально и профессионально активна. В марте 2020 г. в результате прогрессирования меланомы кожи пациентка скончалась. С момента начала комбинированной те-

рапии до момента смерти прошло 38 месяцев.

Заключение

В представленном клиническом случае на фоне проведенного лечения продолжительность жизни увеличилась на три года. При этом пациентка сохраняла профессиональную и социальную активность. ☺

Литература

1. *Bashmakova E.E., Krasitskaya V.V., Bondar A.A. et al.* Bioluminescent SNP genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // *Talanta*. 2018. Vol. 189. P. 111–115.
2. *Вахитова И.И., Миченко А.В., Потеева Н.Н. и др.* Распространенность факторов риска развития меланомы кожи в популяции дерматологических пациентов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19. № 5. С. 630–636.
3. *Stang A., Jöckel K.-H.* Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany cancer // *Cancer*. 2016. Vol. 122. № 3. P. 432–437.
4. *Ермина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А. и др.* Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы) // *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 3 (123).
5. *Giunta E.F., De Falco V., Napolitano S. et al.* Optimal treatment strategy for metastatic melanoma patients harboring BRAF-V600 mutations // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020. Vol. 12. ID 1758835920925219.
6. *In G.K., Poorman K., Saul M. et al.* Molecular profiling of melanoma brain metastases compared to primary cutaneous melanoma and to extracranial metastases // *Oncotarget*. 2020. Vol. 11. № 33. P. 3118–3128.
7. *Vanni I., Tanda E.T., Spagnolo F. et al.* The current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol. 7. ID 113.
8. *Shain A.H., Yeh I., Kovalyshyn I. et al.* The genetic evolution of melanoma from precursor lesions // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 20. P. 1926–1936.
9. *Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. № 7. P. 1631–1639.
10. *Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al.* Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. LBA40.
11. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
12. *Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al.* Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 8. P. 871–878.

Long-Term Combination Targeted Therapy for Metastatic Skin Melanoma

Ye.N. Yemina, D.V. Gavriluk, PhD, R.A. Zukov, PhD, Prof.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center

Contact person: Yekaterina N. Yemina, eremina.catia2010@yandex.ru

The development of malignant diseases new methods of treatment, improvement of their effectiveness and safety is one of modern medicine urgent tasks. In addition to the radical method of treating melanoma, targeted therapy is of great importance. The article presents a clinical case of a long-term follow-up of a patient with recurrent skin melanoma after surgical treatment who received combined targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. After 14 courses of targeted therapy, there was a complete regression of metastases with subsequent stable dynamics. 38 months passed from the start of combination therapy to the time of death. This clinical case demonstrates the potential of targeted therapy in increasing the duration and quality of life of patients with the skin metastatic melanoma.

Key words: skin melanoma, targeted therapy, relapse, generalization, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, dabrafenib, trametinib



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

Мутация PIK3CA как причина стремительного прогрессирования рака молочной железы

А.В. Зюзюкина, к.м.н., И.П. Сафонцев, к.м.н., Р.А. Зуков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алена Владимировна Зюзюкина, alena-vz@mail.ru

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Мутация PIK3CA как причина стремительного прогрессирования рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-80-84

Люминальный подтип В рака молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание. Развивающаяся с течением времени резистентность к эндокринной терапии, как правило, связана с активацией внутриклеточных сигнальных путей, стимулирующих деление раковых клеток в обход рецепторов эстрогена. Одной из основных причин является активация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) в результате мутации гена PIK3CA. Подобное нарушение встречается у 30–40% пациентов с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим РМЖ и становится причиной резистентности к эндокринной терапии и быстрого прогрессирования заболевания. В статье представлен клинический случай пациентки 1968 г.р., у которой в 2016 г. диагностирован РМЖ, стадия IIIA (T1cN1M0), люминальный подтип В. После комплексного лечения больная получала адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном. Через два года после начала приема тамоксифена выявлены множественные метастазы в печени и костях таза. Начата комбинированная терапия ингибиторами ароматазы и CDK4/6 на фоне овариальной супрессии и остеомодифицирующих агентов. После шестого курса терапии отмечались прогрессирование заболевания, отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества образований в печени, сопровождавшаяся висцеральным кризом. Лечение ингибитором CDK4/6 было прекращено, назначены S-аденозилметионин, инфузионная, симптоматическая терапия. Определена мутация гена PIK3CA. 10 июня 2020 г. на фоне прогрессирования заболевания пациентка скончалась. Мутация гена PIK3CA определяет агрессивное течение РМЖ. Мутации необходимо выявлять при обнаружении первых признаков метастатического процесса у больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ. Это позволит прогнозировать течение заболевания и планировать применение ингибитора PI3K в целях эффективного преодоления эндокринной резистентности.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-негативный метастатический рак молочной железы, эндокринная резистентность, гормональная терапия, мутация PIK3CA, ингибитор PI3K

Введение

Гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы (РМЖ) составляет около 60–70% всех случаев РМЖ и при выявлении на ранней стадии характеризуется благоприятным прогнозом в силу высокой эффективности эндокринотерапии [1]. Тем не менее у 20% больных с течением времени развивается резистентность к проводимой терапии и заболевание прогрессирует [2]. Особенно актуальна проблема раз-

вития резистентности у пациентов с метастатическим РМЖ. В зависимости от времени возникновения рецидива выделяют первичную и вторичную формы. Первичная эндокринорезистентность определяется как рецидив, возникший в течение первых двух лет от начала адъювантной эндокринной терапии, или как прогрессирование заболевания в течение первых шести месяцев на фоне терапии метастатического РМЖ. Вторичная резистентность определяется

как рецидив/прогрессирование на фоне адъювантной терапии более чем через два года от ее начала или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной терапии, а также как прогрессирование через шесть и более месяцев на фоне терапии метастатического РМЖ [3]. Гетерогенность опухолей и повышенная частота мутагенеза, характерная для раковых клеток, в сочетании с искусственным отбором на фоне проводимой эндокринотерапии лежат в основе раз-



вития резистентности [2]. Механизмы развития эндокринной резистентности могут быть связаны с утратой экспрессии рецепторов эстрогена (ER) или мутациями в гене ESR1, в результате которых происходит лиганд-независимая активация рецепторов эстрогена [4]. Но чаще в раковых клетках отмечается активация других сигнальных путей, запускающих ER-зависимую транскрипцию генов в отсутствие эстрогена. К наиболее распространенным механизмам относится активация путей PI3K/Akt/mTOR и CDK4/6/циклин D1/Rb [5, 6]. Применение ингибиторов CDK4/6 в первой или второй линии терапии позволило значимо увеличить продолжительность жизни больных и сделало эти препараты стандартом лечения HR+ HER2-метастатического РМЖ [7–9]. Так, медиана общей выживаемости при использовании рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией достигает 58,7 месяца по сравнению с 48,0 месяца на фоне моноэндокринотерапии (отношение рисков (ОР) 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,96) [10].

Активация пути PI3K/Akt/mTOR обусловлена мутацией в гене PIK3CA, которая отмечается у 30–40% пациентов с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим РМЖ. Мутации PIK3CA служат фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируются [11] с сокращением периода до прогрессирования заболевания на фоне любой терапии, а также с уменьшением общей продолжительности жизни пациентов. По данным клинических исследований, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мутацией PIK3CA, получающих моноэндокринную терапию либо комбинированную эндокринную терапию ингибиторами CDK4/6 или mTOR, меньше, чем у пациентов, не имеющих данной мутации (таблица) [12–15].

Определение мутации PIK3CA позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать применение таргетной терапии – ингибитора PI3K алпелисиба в комбинации с фулвестрантом, продемонстрировавшего эффективность у пациентов с мутацией PIK3CA (медиана ВБП 11,0 против 5,7 месяца у пациентов, получавших алпелисиб + фулвестрант и плацебо + фулвестрант соответственно; ОР 0,65; $p=0,00065$) [16].

Представленный клинический пример демонстрирует важность своевремен-

Медиана выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации PIK3CA в опухоли

Исследование [ссылка]	Терапия	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	
		без мутации PIK3CA	с мутацией PIK3CA
MONALEESA-3 [12]	Рибоциклиб + фулвестрант	22,3	16,4
	Плацебо + фулвестрант	16,7	11,1
MONARCH 2 [13]	Абемациклиб + фулвестрант	20,0	17,1
	Плацебо + фулвестрант	12,3	5,7
PALOMA-3 [14]	Палбоциклиб + фулвестрант	9,9	9,5
	Плацебо + фулвестрант	4,6	3,6
BOLERO-2 [15]	Эверолимус + эксеместан	8,25	6,7
	Плацебо + эксеместан	4,17	2,8

ного определения мутации PIK3CA при гормонозависимом HER2-негативном метастатическом РМЖ.

Клинический случай

Впервые пациентка Х., 48 лет, обратилась в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского в октябре 2016 г. по поводу опухоли левой молочной железы. Проведена биопсия, диагноз РМЖ верифицирован морфологически. В ноябре 2016 г. выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции правой молочной железы. Гистологическое заключение: инфильтрирующая карцинома молочной железы солидного строения, умеренной степени дифференцировки (G2), метастатическое поражение двух подмышечных лимфатических узлов. На основании классификации РМЖ по системе TNM (7-е издание, 2010 г.) уставлен диагноз: cancer mammae dextrae IIa st. (T1cN1M0). Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ): HER2neu – 0, ER – 8; PR – 4, Ki-67 – 80%. В адьювантном режиме проведено шесть курсов полихимиотерапии – с 8 декабря 2016 г. по 28 апреля 2017 г. по схеме AC (доксорубин и циклофосфамид) на фоне сопроводительной терапии, затем назначена гормонотерапия тамоксифеном в стандартном режиме.

В условиях дневного радиотерапевтического стационара с 13 мая по 13 июня 2017 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов Clinac 600 в конформном режиме: локально на послеоперационный рубец – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 55 Гр, на правую молочную железу – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 45 Гр, на шейные, над- и подключичные, подмы-

шечные лимфоузлы справа – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 40 Гр.

С июня 2017 г. по октябрь 2019 г. пациентка находилась под наблюдением врача-онколога по месту жительства.

При контрольном обследовании в октябре 2019 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости показало множественные объемные образования в обеих долях печени размером от 0,3×0,4 см до 5,8×3,0 см (сегмент VI) вторичного характера. Единичные мелкоочаговые образования селезенки размером до 0,5×0,5 см. Единичные лимфатические узлы парааортальной группы, единичный прекардиальный узел 1,5×0,6 см. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника от 15 октября 2019 г. выявлены множественные очаговые образования в видимых костях таза (обе подвздошные кости, крестец), телах позвонков L1, L2, L5.

В сыворотке крови – повышенная концентрация опухолевых маркеров: раково-эмбриональный антиген – 21,73 нг/мл (в норме до 5,0 нг/мл), раковый антиген – 111,9 МЕ/мл (в норме до 27 МЕ/мл).

С целью верификации процесса в печени в ноябре 2019 г. выполнена биопсия под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: картина вторичного поражения печени инвазивной карциномой. ИГХ: метастаз карциномы молочной железы, ER-8, PR-4, HER2 – 0, Ki-67 – 20%. В ноябре 2019 г. начата гормонотерапия ингибиторами ароматазы (анастрозолом) и CDK4/6 рибоциклибом 600 мг внутрь 21 день с семидневным перерывом между курсами на фоне применения аналогов лютеинизирующего релизинг-гормона с оценкой динамики



состояния и корректора метаболизма костной и хрящевой ткани (деносумаб). Контрольное обследование выполнено в феврале 2020 г. МРТ брюшной полости от 14 февраля 2020 г.: множественные объемные образования в обеих долях печени от 3×4 до 36×28 мм (сегмент VI) вторичного характера. Мелкие кисты в паренхиме обеих долей печени. Множественные очаговые образования в видимых костях таза (подвздошные кости, крестец), в телах позвонков L1, L2, L5, ребрах IX, X слева вторичного генеза. Единичные лимфатические узлы парааортальной группы 1,3×0,6 см, единичный прекардиальный 0,8×0,7 см. Единичные мелкоочаговые образования селезенки до 0,5×0,5 см. В обеих долях мелкие кисты от 0,3×0,4 до 1,2×0,9 см. Общий ответ расценен как стабилизация заболевания.

В апреле 2020 г. выявлено нежелательное явление: токсический гепатит (аспартатаминотрансфераза – 612,7 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 192,0 ЕД/л, билирубин общий – 16,40 мкмоль/л). С целью уточнения этиологии нежелательного явления назначено дообследование. МРТ брюшной полости от 24 апреля 2020 г.: множественные очаговые и объемные образования в обеих долях печени вторичного характера размером до 9,7×4,9 см. Множественные очаговые образования в видимых костях исследуемой зоны вторичного характера размером от 0,3×0,4 см в диаметре до 1,2×1,1 см. Лимфоаденопатия брюшной полости, забрюшинного пространства. Единичные мелкоочаговые образования селезенки размером до 0,5×0,5 см. Мелкие кисты в паренхиме обеих долей печени. При сравнении с данными от 14 февраля 2020 г. зафиксирована отри-

цательная динамика в виде увеличения размеров образований в печени, размеров и количества лимфоузлов, а также нарастание минимально выраженного асциты. Состояние расценено как прогрессирование заболевания с висцеральным кризом. Назначен S-аденозилметионин с оценкой динамики биохимических показателей крови один раз в три-четыре дня. Отменена гормонотерапия с рибоциклибом, начата инфузионная, симптоматическая терапия.

Опухолевый блок отправлен на исследование для определения мутации в гене PIK3CA. Через две недели получен положительный результат. Планировалось проведение терапии алпелисибом по программе раннего доступа. Но пациентка не успела получить ее. 10 июня 2020 г. наступила смерть на фоне цитолитического синдрома при прогрессировании заболевания.

Обсуждение

В рассмотренном случае у пациентки возникла вторичная эндокринная резистентность после двух лет адъювантной гормональной терапии тамоксифеном. Причиной возникновения резистентности стала мутация гена PIK3CA. Данная мутация служит маркером неблагоприятного прогноза и предиктором более низкой эффективности эндокринотерапии HR+ HER2-метастатического РМЖ [11]. На фоне терапии ингибиторами ароматазы и CDK4/6 при наличии мутации в гене PIK3CA у пациентки отмечалось очень быстрое, агрессивное течение опухолевого процесса с летальным исходом.

В настоящее время вопрос оптимальной последовательности терапии при

наличии мутации PIK3CA остается дискуссионным. По данным исследования SOLAR-1, на фоне применения алпелисиба как в первой, так и второй линии отмечается значимое увеличение медианы ВВП (в первой линии у гормонорезистентных пациентов: 9,0 против 4,7 месяца (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,05), во второй линии: 10,9 против 3,7 месяца (ОР 0,61; 95% ДИ 0,42–0,89)) [17]. Назначение алпелисиба после ингибиторов CDK4/6 также эффективно, о чем свидетельствуют данные исследования BYLieve: медиана ВВП у пациентов, ранее получавших ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором ароматазы, составляет 7,3 месяца [18].

Пациенты с висцеральными метастазами прогрессируют особенно быстро [19]. Применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у таких больных позволяет увеличить медиану общей выживаемости на 14,2 месяца (37,2 против 22,8 месяца; ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [20].

Заключение

Определение мутации в гене PIK3CA на ранних стадиях опухолевого процесса позволяет прогнозировать течение заболевания и выбирать наиболее оптимальный вариант лечения с использованием ингибитора PI3K для эффективного преодоления эндокринной резистентности в случае прогрессирования HR+ HER2-метастатического РМЖ. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer // Nat. Rev. Dis. Prim. 2019. Vol. 5. № 1. P. 66.
2. Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer // Cancer Cell. 2020. Vol. 37. № 4. P. 496–513.
3. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657.
4. Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I., Ellis M.J. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance // Nat. Rev. Cancer. 2015. Vol. 15. № 5. P. 261–275.
5. Miller T.W., Balko J.M., Fox E.M. et al. ERα-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer // Cancer Discov. 2011. Vol. 1. № 4. P. 338–351.
6. Miller T.W., Hennessy B.T., González-Angulo A.M. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. № 7. P. 2406–2413.
7. Рак молочной железы. Клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций // cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236 (дата обращения 15.12.2020).
8. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020. Т. 10. № 3s2. С. 150–187.
9. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31. № 12. P. 1623–1649.



ПИКРЭЙ

(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией *PIK3CA*^{1,2,4*}

- ▶ Определение мутации *PIK3CA* — новый стандарт диагностики мРМЖ¹⁻²
- ▶ Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения¹⁻³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействие.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, лапатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклиб, энкорафениб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 20/1



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru

1. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфат идилинотозил-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессировавшим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t Дата последнего доступа: 15.07.2020



10. Tripathy D, Im S.-A., Colleoni M. et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. Suppl. 18. P. LBA1008–LBA1008.
11. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P. et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: a meta-analysis // J. Cell. Biochem. 2018. Vol. 119. № 6. P. 4287–4292.
12. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study // Cancer Res. 2019. Vol. 79. Suppl. 4. Abstr. PD2-05.
13. Tolaney S.M., Toi M., Neven P. et al. Clinical outcomes of patients with PIK3CA mutations in circulating tumor DNA: update from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant // Cancer Res. 2020. Vol. 80. Suppl. 16. Abstr. 766.
14. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.
15. Hortobagyi G.N., Chen D., Piccart M. et al. Correlative analysis of genetic alterations and everolimus benefit in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2 // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 5. P. 419–426.
16. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 20. P. 1929–1940.
17. Dejan J., Sibylle L., Fabrice A. et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 3. Suppl. 15. P. 1038.
18. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38. Suppl. 15. P. 1006.
19. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10063. P. 2997–3005.
20. Andre F.F., André E.M., Ciruelos D.J. et al. Overall survival (OS) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S1142–S1215.

PIK3CA Mutations as a Cause of Rapid Progression of Breast Cancer

A.V. Zyzyukina, PhD, I.P. Safontsev, PhD, R.A. Zukov, PhD, Prof.

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center

Contact person: Alena V. Zyzyukina, alena-vz@mail.ru

Luminal B breast cancer is a heterogeneous disease. The resistance to endocrine therapy that develops over time is usually associated with the activation of intracellular signaling pathways that stimulate the division of cancer cells bypassing estrogen receptors. One of the main reasons is the activation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) resulting from the mutation of the PIK3CA gene. This disorder occurs in 30–40% of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer and is the cause of resistance to endocrine therapy and rapid progression of the disease.

The article describes a clinical case of a patient born in 1968, who in 2016 was diagnosed with stage IIA breast cancer (E1sT1M0), luminal B subtype. After the combination treatment, the patient received adjuvant endocrine therapy with Tamoxifen. In 2 years after the start of Tamoxifen administration, multiple metastases to the liver and pelvic bones were detected. Combined therapy with an aromatase inhibitor and CDK4/6 inhibitor was initiated in addition to the ovarian suppression and osteomodifying agents. After the sixth course of therapy, the progression of the disease was noted: negative dynamics manifested in the increased size and number of formations in the liver, accompanied by a visceral crisis. Treatment with a CDK4/6 inhibitor was discontinued, S-adenosylmethionine and infusion, symptomatic therapy was prescribed. PIK3CA gene mutation was identified. On June 10, 2020, the patient died from the progression of the disease.

The PIK3CA gene mutation determines the aggressive course of breast cancer. Mutation detection should be performed when the first signs of a metastatic process are found in patients with hormone-dependent HER2-negative breast cancer. This makes it possible to predict the course of the disease and plan the use of the PI3K inhibitor to overcome endocrine resistance effectively.

Key words: hormone-dependent HER2-negative metastatic breast cancer, endocrine resistance, hormone therapy, PIK3CA mutation, PI3K inhibitor



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов
на кафедре урологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2021 год

Наименование образовательной программы	Длительность, часы	Даты проведения
Современная клиническая урология	144	01.03 – 27.03.2021 06.09 – 02.10.2021
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	144	29.03 – 24.04.2021 01.11 – 27.11.2021
Эндоурология и лапароскопия	144	10.05 – 05.06.2021 29.11 – 25.12.2021
Клиническая андрология	144	04.10 – 30.10.2021
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	36	01.03 – 06.03.2021 13.09 – 18.09.2021
Современные аспекты клинической андрологии	36	04.10 – 09.10.2021
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	29.03 – 03.04.2021 01.11 – 06.11.2021
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	10.05 – 15.05.2021 06.12 – 11.12.2021

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Все циклы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Обучение проходит по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.



¹ Республиканский
клинический
онкологический
диспансер, Казань

² Казанская
государственная
медицинская
академия –
филиал ФГБОУ
ДПО «Российская
медицинская
академия

непрерывного
профессионального
образования»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

³ Приволжский филиал
Национального
медицинского
исследовательского
центра онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Казань

Низкодифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы

А.З. Исянгулова^{1,2}, Р.Ш. Хасанов, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН^{2,3}

Адрес для переписки: Алина Зульфатовна Исянгулова, a.isyangulova@rambler.ru

Для цитирования: Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш. Низкодифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 86–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-86-90

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) – редкое и очень агрессивное злокачественное новообразование. Несмотря на чувствительность к химиотерапии, в большинстве случаев общая выживаемость пациентов с НЭК не превышает нескольких лет. Данные о нейроэндокринных опухолях крайне ограничены, исследовательские группы немногочисленны. Эти факторы затрудняют выбор тактики лечения пациентов с НЭК. В статье представлен опыт лечения пациентки с НЭК поджелудочной железы, общая продолжительность наблюдения которой превысила восемь лет.

Ключевые слова: *нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы G3, нейроэндокринная карцинома, поджелудочная железа, нейроэндокринный рак*

Актуальность

Нейроэндокринные опухоли считаются гетерогенными с точки зрения эмбрионального происхождения, степени агрессивности, прогноза и тактики лечения [1].

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) G3 относятся к редким опухолям. На их долю приходится около 5% всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [2].

НЭК поджелудочной железы – клинически агрессивная опухоль, характеризующаяся низкой дифференцировкой, высокой пролиферативной способностью и быстрым прогрессированием [3–5]. В отличие от пациентов с хорошо диффе-

ренцированными нейроэндокринными опухолями G1/G2, у которых обычно наблюдается вялотекущий процесс заболевания, у большинства пациентов с НЭК отмечаются симптомы, сходные с протоковой аденокарциномой, включая боль в спине, кахексию, снижение веса и желтуху [4].

Свыше 70% пациентов с НЭК на момент постановки диагноза имеют регионарные или отдаленные метастазы, что обусловлено быстрым агрессивным течением заболевания, и только в 20–30% случаев возможна хирургическая резекция [3, 4, 6, 7].

Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭК ниже, чем пациентов

с высоко или умеренно дифференцированными нейроэндокринными опухолями [1]. При распространенной стадии, равно как и при локализованной НЭК, средняя выживаемость составляет 4–16 месяцев [8–14]. В отсутствие лечения выживаемость существенно меньше – один месяц [15]. Роль хирургического вмешательства при НЭК противоречива. Вопрос о таком лечении рассматривается в случае ограниченного процесса. Кроме того, хирургическое лечение должно сочетаться с адъювантной химиотерапией из-за риска метастатического прогрессирования и рецидива [16, 17].

НЭК обычно не реагирует на стандартные методы лечения, традиционно применяемые при опухолях G1 и G2, – аналоги соматостатина, эверолимус, сунитиниб и интерферон [18–20]. Аналоги соматостатина не рекомендуются при НЭК, поскольку их противоопухолевое действие подтверждено только при нейроэндокринных опухолях с индексом Ki-67 < 10%. У пациентов с НЭК очень редко наблюдается карциноидный синдром [16, 17, 21, 22]. Аналоги соматостатина могут применяться в комбинации с лечебной химиотерапией для контроля карциноидного синдрома либо при маркерном росте.



У пациентов с метастатической НЭК химиотерапия первой линии предполагает использование цисплатина или карбоплатина в сочетании с этопозидом. Согласно данным исследований, частота ответа на комбинированную терапию цисплатином и этопозидом варьируется от 14 до 50% [22–26]. Крупнейшее ретроспективное исследование желудочно-кишечной НЭК показало более низкий уровень ответа на химиотерапию на основе платины у пациентов с Ki-67 < 55% (15%) по сравнению с пациентами с высокой пролиферативной активностью Ki-67 > 55% (42%; $p < 0,01$) [15]. Схема химиотерапии второй линии на данный момент не определена. В большинстве рекомендаций предлагается повторная индукция с помощью платины/этопозиды или применение темозоломида, капецитабина [15, 27–29]. Возможно и применение схем химиотерапии, включающих иринотекан и платину [30–37]. При тяжелой сопутствующей патологии – статус ECOG 2 – допустимо применение темозоломида в монорежиме [38–40]. Альтернативой может служить комбинация иринотекана и цисплатина. В крупном японском

ретроспективном исследовании сообщалось о лучшем ответе и более высокой выживаемости для этой комбинации по сравнению с цисплатином и этопозидом (частота ответа – 50 против 28%, выживаемость – 13 против 7 месяцев) [30]. Варианты терапии второй и третьей линии у пациентов с НЭК представлены в таблице [41].

Клинический случай

Пациентке 1960 г.р. в 2011 г. была проведена энуклеация опухоли в области перешейка поджелудочной железы T1N0M0, обнаруженной при ультразвуковом исследовании (УЗИ) во время диспансеризации. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование показало НЭК поджелудочной железы, Ki-67 50%. Маркеры (хромогранин А, гидроксидиндолилуксусная кислота, нейронспецифическая энолаза) – в пределах референсных значений. У пациентки отсутствовала тяжелая сопутствующая патология, наследственный анамнез не отягощен. Лечение больная не получала, проводилось динамическое наблюдение по месту жительства. В декабре 2014 г. по поводу опухоли головки поджелудочной железы, метастазов в печени, брыжейке

тонкой кишки, яичниках пациентке был наложен обходной анастомоз по Ру. Гистологическое исследование показало в лимфатических узлах и брюшине метастазы НЭК G3. Проведено десять курсов химиотерапии по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в день внутривенно (в/в) капельно + внутрь капецитабин 2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые три недели) на фоне введения октреотида 20 мг один раз в 28 дней. В мае 2016 г. после лечения наблюдалась стабилизация процесса, согласно результатам компьютерной томографии (КТ). УЗИ малого таза: прогрессирование заболевания в виде увеличения метастаза в левом яичнике. Выполнена экстирпация матки с придатками. Результаты ИГХ-исследования показали метастазы НЭК. Назначено шесть курсов химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в день в/в + карбоплатин AUC5 в/в каждые три недели до апреля 2017 г. Все курсы химиотерапии пациентка перенесла удовлетворительно. В июне 2017 г. зафиксировано повышение уровня хромогранина А до 148,5 мкг/л. Была рекомендована терапия октреотидом 40 мг один раз в 28 дней.

Варианты второй и третьей линии лечения пациентов с нейроэндокринной карциномой

Автор исследования, год публикации	Локализация и тип опухоли	Схема химиотерапии	Число наблюдений (n)	Частота объективного ответа, %	Уровень контроля заболеваний, %	Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания	Медиана общей выживаемости
Welin S. et al., 2011	ЖКТ, БПО, легкие, Ki-67 48% ≤ 30%	Темозоломид ± капецитабин ± бевацизумаб	25	33	71	6	22
Hentic O. et al., 2012	НЭР ЖКТ, Ki-67 50%	FOLFIRI	19	31	57	4	18
Olsen I.H. et al., 2012	НЭР ЖКТ, БПО, легкие, Ki-67 50%	Темозоломид	28	0	38	2,4	3,5
Sorbye H. et al., 2013	НЭР ЖКТ, легкие	Этопозид + карбоплатин/цисплатин	26	15	27	–	19
Olsen I.H. et al., 2014	НЭР ЖКТ, БПО, Ki-67 95%	Топотекан	22	0	23	2,1	3,2
Yamaguchi T. et al., 2014	НЭР ЖКТ	Карбоплатин/цисплатин + этопозид + иринотекан	23	17	–	1,9	5
Hadoux J. et al., 2015	НЭР ЖКТ, БПО, легкие	FOLFOX	20	29	64	4,5	9,9

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. БПО – без первичного очага. НЭР – нейроэндокринный рак.



Пациентка 1960 г.р. с диагнозом «нейроэндокринный рак поджелудочной железы T1N0M0, метастазы в брюшину, яичники, печень, забрюшинные лимфатические узлы»

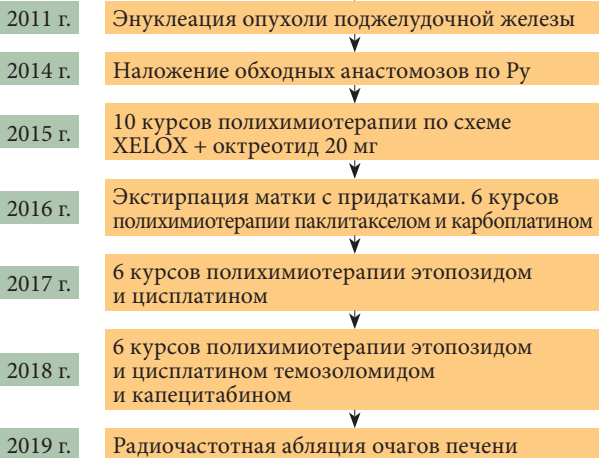


Рис. 1. Схема лечения пациентки с НЭК поджелудочной железы

В ноябре 2017 г. (контрольное обследование) отмечалось увеличение забрюшинных лимфатических узлов и очагов в печени. Поскольку безрецидивный период превысил шесть месяцев, было принято решение провести химиотерапию по схеме: этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни в/в + цисплатин 75 мг/м² в день в/в каждые три недели. Пациентка прошла шесть курсов химиотерапии (до мая 2018 г.). В мае 2018 г. исследование маркеров крови показало увеличение уров-

ня хромогранина А до 323,48 мкг/л. Пациентке была проведена эхокардиография для исключения сердечной недостаточности. Отклонений не выявлено. КТ брюшной полости: в печени обнаружены два новых очага. Проведено восемь курсов химиотерапии по схеме: темозоломид 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые четыре недели на фоне терапии аналогами соматостатина (октреотид 60 мг один раз в 28 дней). Курсы пациентка перенесла удовлетворительно, без гематологической токсичности. Последний курс завершился в феврале 2019 г. Терапия октреотидом продолжена в прежнем режиме. Проведено исследование NGS, мутаций не выявлено.

Результаты КТ органов брюшной полости показали стабилизацию процесса. В дополнение к проведенному ранее лечению было решено провести радиочастотную абляцию очагов печени. Повторная КТ в августе 2019 г. показала отсутствие динамики. В сентябре 2019 г. наступила смерть. Алгоритм лечения пациентки с НЭК поджелудочной железы представлен на рис. 1, динамика очага печени – на рис. 2.

Выводы

Учитывая, что средняя продолжительность жизни пациентов с НЭК

не превышает двух лет и НЭК относится к редким патологиям, рассматриваемый случай можно считать уникальным. По нашему мнению, данный факт обусловлен диагностированием на ранней стадии (стадия I), радикальностью выполненной операции на первом этапе, хорошей переносимостью назначенной терапии.

С ростом онкологической заболеваемости, в том числе нейроэндокринными опухолями, все большее значение приобретает поиск новых схем лечения пациентов с НЭК, прогноз которых оставался неблагоприятным в течение последних десятилетий. Ингибиторы контрольных точек, такие как ниволумаб или пембролизумаб, расширяют возможности лечения данных пациентов.

Результаты исследования показали, что экспрессия PD-L1 в НЭК связана с низкой степенью дифференцировки (экспрессия PD-L1 наблюдалась в 40% случаев НЭК) и плохим прогнозом [42]. В исследовании P.T. Nghiem и соавт. на фоне пембролизумаба, который назначали пациентам с карциномой из клеток Меркеля (также относится к НЭК) в качестве терапии первой линии, отмечался объективный ответ в 56% случаев [43]. Таким образом, необходимы дальнейшее изучение

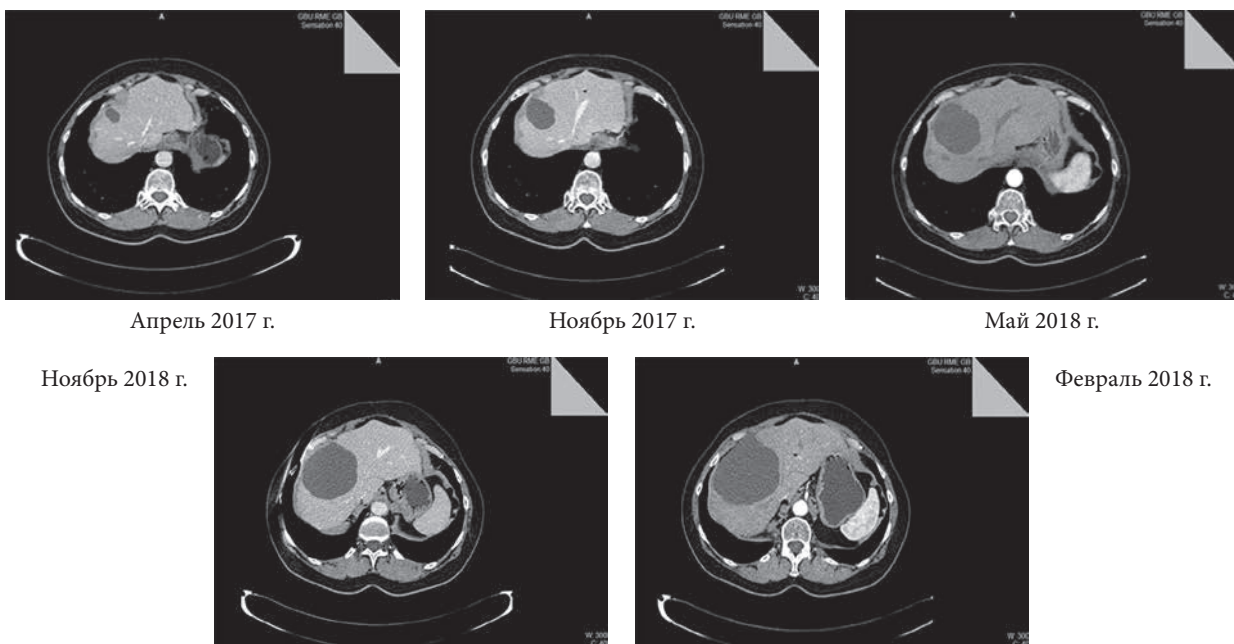


Рис. 2. КТ органов брюшной полости: динамика очага печени



иммунотерапии при НЭК G3 и выявление групп пациентов, у которых новые варианты лечения могут быть эффективны.

С учетом неоднородности и сложной биологии опухоли в каждом конкретном случае лечение должно быть строго индивидуальным и проводиться с участием много-

профильной команды. Такой подход к лечению предполагает проведение тщательного анализа всех факторов, связанных с пациентом и заболеванием, определение степени, локализации первичной опухоли и метастазов, а также объема собственно опухолевой массы, симптомов, сопутствующих заболеваний и обще-

го статуса пациента. Скрупулезная оценка и при необходимости переоценка потенциальных преимуществ конкретных терапевтических и поддерживающих мероприятий на каждом этапе принятия клинического решения в отношении течения заболевания призваны обеспечить наиболее благоприятный исход. ☺

Литература

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.
2. Crippa S., Partelli S., Belfiori G. et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): a tailored approach between proliferation and morphology // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 45. P. 9944–9953.
3. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E. et al. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas // *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103. № 2. P. 186–194.
4. Sorbye H., Strosberg J., Baudin E. et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma // *Cancer.* 2014. Vol. 120. № 18. P. 2814–2823.
5. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B. et al. Consensus Guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors // *Pancreas.* 2013. Vol. 42. № 4. P. 557–577.
6. Öberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. P. vii72–80.
7. Crippa S., Partelli S., Boninsegna L., Falconi M. Implications of the new histological classification (WHO 2010) for pancreatic neuroendocrine neoplasms // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 7. P. 1928.
8. Brennan S.M., Gregory D.L., Stillie A. et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? // *Cancer.* 2010. Vol. 116. № 4. P. 888–895.
9. Brenner B., Shah M.A., Gonen M. et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases // *Br. J. Cancer.* 2004. Vol. 90. № 9. P. 1720–1726.
10. Galanis E., Frytak S., Lloyd R.V. Extrapulmonary small cell carcinoma // *Cancer.* 1997. Vol. 79. № 9. P. 1729–1736.
11. Grossman R.A., Pedrosa F.E., Byrne M.M. et al. Does surgery or radiation therapy impact survival for patients with extrapulmonary small cell cancers? // *Surg. Oncol.* 2011. Vol. 104. № 6. P. 604–612.
12. Li A.F., Hsu H.S., Hsu C.Y. et al. A 20-year retrospective study of small-cell carcinomas in Taiwan // *Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102. № 5. P. 497–502.
13. Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G. et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1794–1803.
14. Pape U.F., Böhmig M., Berndt U. et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. Vol. 1014. P. 222–233.
15. Sorbye H., Welin S., Langer S.W. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 152–160.
16. Janson E.T., Sorbye H., Welin S. et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Acta Oncol.* 2014. Vol. 53. № 10. P. 1284–1297.
17. Strosberg J.R., Coppola D., Klimstra D.S. et al. The NANETS Consensus Guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas // *Pancreas.* 2010. Vol. 39. № 6. P. 799–800.
18. Ahlman H., Nilsson O., McNicol A.M. et al. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin // *Neuroendocrinology.* 2008. Vol. 87. № 1. P. 40–46.
19. Nilsson O., Van Cutsem E., Delle Fave G. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic) // *Neuroendocrinology.* 2006. Vol. 84. № 3. P. 212–215.
20. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement // *Oncologist.* 2016. Vol. 21. № 10. P. 1191–1199.
21. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary // *Neuroendocrinology.* 2012. Vol. 95. № 2. P. 157–176.
22. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii124–130.
23. Mitry E., Baudin E., Ducreux M. et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 81. № 8. P. 1351–1355.



24. Lee S.S., Lee J.L., Ryu M.H. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Extrapulmonary small cell carcinoma: single center experience with 61 patients // *Acta Oncol.* 2007. Vol. 46. № 6. P. 846–851.
25. Khasraw M., Yap S.Y., Ananda S. Neuroendocrine neoplasms of the GI tract: the role of cytotoxic chemotherapy // *Exp. Rev. Ant. Ther.* 2013. Vol. 13. № 4. P. 451–459.
26. Fazio N., Spada F., Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view // *Cancer Treat. Rev.* 2013. Vol. 39. № 3. P. 270–274.
27. Spada F., Antonuzzo L., Marconcini R. et al. Chemotherapy with capecitabine plus temozolomide (CAP-TEM) in patients with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): an Italian multicenter retrospective analysis // *Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 15174.
28. Ramirez R.A., Beyer D.T., Chauhan A. et al. The role of capecitabine/temozolomide in metastatic neuroendocrine tumors // *Oncologist.* 2016. Vol. 21. № 6. P. 671–675.
29. Cisplatin, carboplatin and etoposide or temozolomide and capecitabine in treating patients with neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract or pancreas that is metastatic or cannot be removed by surgery. ClinicalTrials.gov identifier NCT02595424.
30. Yamaguchi T., Machida N., Morizane C. et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system // *Cancer Sci.* 2014. Vol. 105. № 9. P. 1176–1181.
31. Hanna N., Bunn P.A.Jr., Langer C. et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer // *Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 13. P. 2038–2043.
32. Lara P.N.Jr., Natale R., Crowley J. et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 // *Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15. P. 2530–2535.
33. Kulke M.H., Wu B., Ryan D.P. et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. № 6. P. 1033–1038.
34. Ramella Munhoz R., de Mendonça Rego J.F., de Celis Ferrari A.R. et al. Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas // *Rare Tumors.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 39.
35. Okita N.T., Kato K., Takahari D. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma // *Gastric. Cancer.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 161–165.
36. Nakano K., Takahashi S., Yuasa T. et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 42. № 8. P. 697–703.
37. Okuma H.S., Iwasa S., Shoji H. et al. Irinotecan plus cisplatin in patients with extensive-disease poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the esophagus // *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34. № 9. P. 5037–5041.
38. Ekeblad S., Sundin A., Janson E.T. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 10. P. 2986–2991.
39. Kulke M.H., Stuart K., Enzinger P.C. et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors // *Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 3. P. 401–406.
40. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors // *Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 24. P. 2963–2968.
41. Rinke A., Gress T. Neuroendocrine cancer, therapeutic strategies in G3 cancers // *Digestion.* 2017. Vol. 95. № 2. P. 109–114.
42. Kim S.T., Ha S.Y., Lee S. et al. The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NETs // *Cancer.* 2016. Vol. 7. № 5. P. 484–489.
43. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 26. P. 2542–2552.

Low-Grade Neuroendocrine Pancreatic Cancer

A.Z. Isyngulova^{1,2}, R.Sh. Khasanov, PhD, Prof., RASci. Corr. Mem.^{2,3}

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education ‘Russian Medical Academy of Continuous Professional Education’ of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

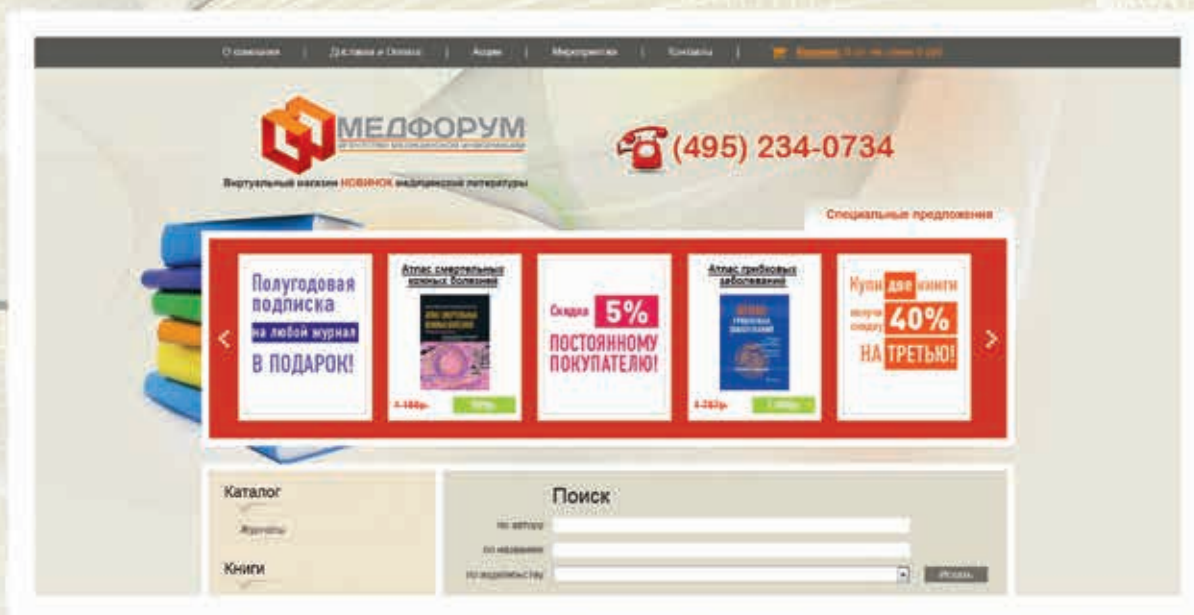
³ Volga Branch Federal State Budgetary Institution ‘N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology’

Contact person: Alina Z. Isyngulova, a.isyngulova@rambler.ru

Data on neuroendocrine tumors are very limited. Neuroendocrine cancer (NEC) is a rare and highly aggressive malignancy, and despite sensitivity to chemotherapy, overall survival in most cases does not exceed several years. Limited data and small groups of studies do not offer much choice in treatment tactics for patients with NEC. This article presents our own experience in treating a patient with pancreatic NEC, whose total duration of follow-up was more than 8 years.

Key words: neuroendocrine neoplasms, neuroendocrine pancreatic tumors G3, neuroendocrine carcinomas, pancreas, neuroendocrine cancer

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru