

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Журнал издается при поддержке Национального
союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Индекс по каталогу «Роспечать» - 46827

Адрес редакции:
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822)418089, 513269
Факс: (3822)514097
www.siboncoj.ru
www.http://onco.tnimc.ru/journal /
Электронная версия журнала также
представлена на сайтах: www.rosoncweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Мини-
стерстве Российской Федерации по делам печат-
ти, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937
Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук
Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международной справочной систе-
ме по периодическим и продолжающимся издани-
ям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Верстка:



Подписано в печать 31.08.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 14,3; усл. печ. л. 13,3; уч.-изд. л. 14,4.
Тираж 1000 экз. Заказ 42.

Учебная производственная типография ТГУ,
634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.
При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна
© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 16, № 4 2017

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора -

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

В.И. Чернов, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Отв. секретарь -

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

М.И. Давыдов, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
(г. Санкт-Петербург, Россия)

Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Литвяков, д.б.н. (г. Томск, Россия)

С.А. Некрылов, д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Новиков, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Н. Одинцова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Ж.А. Старцева, д.м.н. (г. Томск, Россия)

С.А. Тузиков, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.В. Удуг, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

И.Г. Фролова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

О.В. Черемисина, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

В. Кесик, д.м.н., профессор (Хорватия)

Ю. Кжышкова, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М.Б. Фрейдин, PhD (Великобритания)

Т.-Х. Чунг, профессор (г. Гонконг, Китай)

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Ю, профессор (Тайвань)

The Founder of the journal is
Federal State Budgetary Scientific Institution
«Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences»

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

The journal is published with the support
of the Russian Oncology Association

The journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat'
Agency catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
Web-site: www.siboncoj.ru;
<http://onco.tnmc.ru/journal/>;
elibrary.ru/;
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncology/

The journal was registered by the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media
Registration certificate PI № 77-14937 dated March
20, 2003

The journal has been included in the list of Russian peer-
reviewed scientific journals in which major scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate of
sciences should be published.

The journal is indexed in the database of RSCI (Russian
Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 29.04.2016
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONKOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 16, № 4 2017

Editor-in-Chief :

E.L. Choyznzonov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Moscow, Russia)
Ye.N. Imyanitov, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Litviakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Professor (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzbugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu.G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, MD, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
A.Yu, MD, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Полищук Т.В., Пикалова Л.В.</i> Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.)	5
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милюков С.М., Измайлов Т.Р.</i> Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO GRADE II	11
<i>Плавинский С.Л., Шабалкин П.И.</i> Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затрат – последствия	19
<i>Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В.</i> Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы	26

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Кручинина М.В., Прудникова Я.И., Курилович С.А., Громов А.А., Кручинин В.Н., Атучин В.В., Наумова О.В., Спесивцев Е.В., Володин В.А., Пельтек С.Е., Шувалов Г.В., Генералов В.М.</i> Возможности эллипсометрии, РАМАН-спектроскопии, КНИ-нанопроволочного биосенсора в диагностике колоректального рака	32
<i>Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В.</i> Эритропозиндуцирующая активность полисахаридов <i>TUSSILAGO FARFARA</i> L. на фоне комбинированного применения цисплатина и этопозида	42
<i>Какурина Г.В., Кульбакин Д.Е., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.</i> Протеинфосфатаза 1B в патогенезе рака гортани и гортаноглотки	49

ОБЗОРЫ

<i>Бывальцев В.А., Степанов И.А.</i> Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ	54
<i>Борова Е.А., Жеравин А.А.</i> Иммуноterapia меланомы	64
<i>Александров О.А., Рябов А.Б., Пикин О.В.</i> Тимомы (обзор литературы)	76

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козяков А.Е., Коваленко С.П.</i> Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы	84
<i>Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В.</i> Эпидемиология колоректального рака в Томской области	89

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Иванов В.Е., Курильчик А.А., Рагулин Ю.А., Жеравин А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л.</i> Комплексное лечение остесаркомы грудины с замещением сложного дефекта грудной клетки	96
<i>Городнова Т.В., Баранов С.Б., Тягьков С.А., Шевкунов Л.Н., Соколенко А.П., Котиев Х.Б., Имянитов Е.Н., Берлев И.В.</i> Опыт использования лучевой терапии при BRCA-позитивном раке яичников	103
<i>Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифиров В.М., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Гольдберг А.В., Кравчук Т.Л.</i> Паранеопластическое поражение центральной и периферической нервной системы при раке молочной железы	108

ЮБИЛЕИ

К 70-летию Валерия Павловича Пузырева	113
---	-----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Choyznzonov E.L., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Polishchuk T.V., Pikalova L.V.** Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004–2013) 5

CLINICAL STUDIES

- Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Tsallagova Z.S., Milyukov S.M., Izmailov T.R.** Assessment of the effect of different parameters of radiotherapy on treatment outcomes of infiltrative low-grade glioma (Grade II) 11
- Pavlinisky S.L., Shabalkin P.I.** The use of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in the treatment of metastatic breast cancer. A cost-consequence analysis 19
- Rakina Yu.Yu., Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Koshel A.P., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V.** Morphological and expression features of ductal pancreatic adenocarcinoma 26

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Kruchinina M.V., Prudnikova Ya.I., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Kruchinin V.N., Atuchin V.V., Naumova O.V., Spesivtsev E.V., Volodin V.A., Peltek S.E., Shuvalov G.V., Generalov V.M.** Ellipsometry, RAMAN-spectroscopy and SOI-nanowire biosensor in diagnosis of colorectal cancer 32
- Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fedorova E.P., Zueva E.P., Guriev A.M., Belousov M.V.** Polysaccharides *tussilagofarfar* I. reduce myelosuppression induced by cisplatin and etoposide 42
- Kakurina G.V., Shishkin D.A., Kulbakin D.E., Cheremisina O.V., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L.** Protein phosphatase 1B in the pathogenesis of laryngeal and hypopharyngeal cancer 49

REVIEWS

- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A.** Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioblastoma using 5-aminolevulinic acid: a meta-analysis 54
- Borobova E.A., Zheravin A.A.** Immunotherapy for melanoma 65
- Alexandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V.** Thymoma (review of the literature) 76

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Paul G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P.** Detection of mutations related to hereditary cancer in relatives of breast cancer patients 84
- Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V.** Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region 89

CASE REPORTS

- Ivanov V.E., Kurilchik A.A., Ragulin Y.A., Zheravin A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L.** Multimodality therapy for osteosarcoma of the sternum with reconstruction of complex chest wall defects .. 96
- Gorodnova T.V., Baranov S.B., Tyatkov S.A., Shevkunov L.N., Sokolenko A.P., Kotiv K.B., Imyanitov E.N., Berlev I.V.** Radiotherapy in management of BRCA-positive ovarian cancer 103
- Koroleva E.S., Goldberg V.E., Alifirova V.M., Simolina E.I., Popova N.O., Vysotskaya V.V., Belevich Yu.V., Goldberg A.V., Kravchuk T.L.** Paraneoplastic damage to the central and peripheral nervous system in breast cancer: a case report 108

ANNIVERSARIES

- 70-th anniversary of Prof. V.P. Puzyrev 113

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10

УДК: 616.24-006.6-036(571.16)

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Полищук Т.В., Пикалова Л.В. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10

For citation: Choyznzonov E.L., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Polishchuk T.V., Pikalova L.V. Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004–2013). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ (2004–2013 гг.)

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Л.Д. Жуйкова¹, О.А. Ананина¹, Т.В. Полищук¹,
Л.В. Пикалова³

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: zhuikovalili@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

634050, г. Томск, пр. Ленина, 115. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru³

Аннотация

Проведено исследование популяционной 10-летней выживаемости 3482 больных раком легкого Томской области. На основании базы данных ракового регистра проведен расчет актуарialным методом и анализ, в том числе сравнительный, с другими регионами мира, наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости с учетом пола, стадии заболевания, места проживания пациентов. При оценке выживаемости больных РЛ отмечены более низкие показатели в мужской популяции: кумулятивная наблюдаемая выживаемость (НВ) – от 5,1 % (8-летняя НВ) до 7,3 % (2-летняя НВ); скорректированная выживаемость (СВ) – 5,2 % (8-летняя СВ). Наблюдается обратная зависимость выживаемости от распространенности опухолевого процесса. Продолжительность жизни городской когорты больше, чем сельской. Анализ указывает на низкий уровень первичной диагностики рака легкого. Аналогичные отечественные показатели выживаемости свидетельствуют об относительно равном уровне онкологической помощи в разных регионах России. При сравнении выживаемости с данными Европы и США отмечено, что 1-летняя выживаемость пациентов Томской области ниже, чем в Европе и США, что косвенно указывает на более эффективную организацию онкологической помощи на диагностическом этапе.

Ключевые слова: выживаемость, рак легкого, популяционный раковый регистр, Томская область.

Показатель популяционной выживаемости интегрально оценивает комплекс проведенных организационных, диагностических и лечебных противораковых мероприятий и свидетельствует об уровне социально-экономических условий жизни и доступности медицинской помощи [1]. На протяжении многих лет злокачественные новообразования легкого лидируют в структуре онкологических заболеваемости и смертности многих стран мира [2, 3]. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2012 г. в мире зарегистрировано более 1,8 млн заболевших и около 1,6 млн погибших больных раком легкого

[3]. В России за 10 лет показатели заболеваемости среди мужского населения снизились на 17,6 %, смертности – на 19,5 %, а среди женского заболеваемость повысилась на 5,8 % при стабильном уровне смертности [4].

Низкая эффективность мероприятий в противораковой борьбе со злокачественными опухолями легкого, высокие показатели заболеваемости, смертности, одногодичной летальности определяют социальную и медицинскую значимость этой локализации [5]. Расчет показателей выживаемости на основе базы данных популяционного ракового регистра позволяет комплексно оценить

состояние специализированной помощи больным раком легкого на всех этапах – от качества диагностики до уровня лечения.

Целью работы явился анализ показателей 1-, 5- и 10-летней выживаемости больных раком легкого на территории Томской области.

Материал и методы

Исследование проводилось на основе данных канцер-регистра Томского областного онкологического диспансера за период с 2004 по 2013 г. Не были включены в исследование онкологические больные, проживающие на территории г. Северска. Проведен расчет и анализ наблюдаемой (НВ), скорректированной (СВ) и относительной (ОВ) выживаемости больных раком легкого (РЛ) – 3482 мужчины и 808 женщин – с учетом стадии опухоли, места жительства (городское и сельское население). Динамический (актуаральный) метод расчета основан на построении таблиц дожития с деперсонификацией данных [6]. Ожидаемая выживаемость определялась по таблицам смертности и дожития, составленным по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области о возрастном-половом составе населения и возрастном-половой структуре смертности в 2004–13 гг. (учетная форма № 5 Госкомстата РФ, таблица № С51).

Результаты

На фоне мировых и российских показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) Томская область (ТО) относится к территориям повышенного онкологического риска [4, 5, 7]. В Томской области СП заболеваемости раком легкого составил $27,6 \text{‰}_{0000}$, смертности от рака легкого – $24,4 \text{‰}_{0000}$, что выше среднероссийского уровня (23,5 и $20,3 \text{‰}_{0000}$ соответственно). В мужской популяции эта патология встречается в 6,2 раза чаще, чем в женской. Однако наблюдается тенденция увеличения числа заболевших женщин [4].

Низкие показатели активной и ранней диагностики, высокие показатели запущенности и односторонней летальности от злокачественных опухолей легкого свидетельствуют о необходимости проведения системного изучения онкологической ситуации на территории области [8].

По результатам проведенных исследований выживаемости отмечено, что показатели скорректированной выживаемости выше наблюдаемой, что свидетельствует о наличии инкуррентных причин смерти при РЛ. Диапазон разницы колебался от 1,5 % (9- и 10-летняя выживаемость) до 1,8 % (1-летняя выживаемость) у мужчин и от 1,6 % (3-летняя выживаемость) до 1,9 % (2-, 4- и 5-летняя выживаемость) – у женщин (табл. 1). В Томской области за анализируемый период от других причин погибло 329 больных РЛ, из них 180 – мужчин и 149 – женщин.

При оценке выживаемости больных РЛ отмечены более низкие показатели в мужской популяции, чем в женской: разница кумулятивной наблюдаемой выживаемости (НВ) составляла от 5,1 % (8-летняя НВ) до 7,3 % (2-летняя НВ). При анализе выживаемости с учетом стадии опухолевого процесса показано, что наблюдается обратная зависимость выживаемости от степени распространенности опухолевого процесса. Максимальная наблюдаемая выживаемость отмечена при РЛ I стадии: 1-летняя НВ составила 90,8 %, 5-летняя – 58,4 %, 10-летняя – 49,8 %; при II стадии эти показатели составили – 68,6, 31,7, 25,9 %; при III стадии – 41,8, 13,6, 10,7 %; при IV стадии – 17,2, 4,8, 2,9 % соответственно. Отмечены низкие показатели выживаемости у больных с неустановленной стадией ЗНО, доля которых в структуре заболеваемости РЛ составляла 12,5 %: 474 из 535 пациентов этой группы умерли в течение года после постановки диагноза, указывая на более низкую 1-летнюю выживаемость (11,4 %), чем при зарегистрированной терминальной стадии. В этой группе 5- и 10-летняя выживаемость незначительно выше, чем при IV стадии, – 5,2 и 3,7 % соответственно (табл. 2).

На показатели выживаемости всей исследуемой группы влияет уровень качества диагностики – распределение пациентов с учетом стадии опухолевого процесса при выявлении. Отмечено, что выявляемость на ранних стадиях заболевания низка: удельный вес I стадии составил 4,6 %, II стадии – 9,8 %. Более половины случаев (73,1 %) были диагностированы с III и IV стадиями опухолевого процесса – 30,6 % и 42,5 % соответственно. Удельный вес пациентов, которым стадия не была установлена, – 12,5 %. Уровень выживаемости всех пациентов ассоциирован в диапазоне выживаемости при РЛ III и IV стадий: 1-летняя – 32,4 % (СВ – 34,2 %), 5-летняя – 12,6 % (СВ – 14,3 %), 7-летняя – 10,6 % (СВ – 12,2 %), 10-летняя – 9,7 % (СВ – 11,3 %) (рис. 1).

В целях оценки территориальной организации онкологической помощи в Томской области, проведен анализ выживаемости пациентов, проживающих в городской и сельской местности. Из числа больных РЛ в городской местности проживали 60,2 %, в сельской – 39,8 %. Показатели 1-летней НВ горожан выше на 8,4 % (35,8 и 27,4 % соответственно); СВ – на 8,3 % (37,5 и 29,2 %); 5-летней – на 6,0 % (15,0 и 9,0 %), СВ – на 6,3 % (16,8 и 10,5 %); 10-летней – на 5,2 % (11,9 и 6,7 %), СВ – на 5,5 % (13,6 и 8,0 %), чем у пациентов, состоящих на учете в сельских ЛПУ (рис. 2).

Более низкие показатели выживаемости у жителей сельской местности свидетельствуют о меньшей доступности онкологической помощи для таких пациентов, что определяет несвоевременную диагностику и начало противоопухолевого лечения. Показатель постановки диагноза злокачественного новообразования на ранних стадиях

Таблица 1

Показатели кумулятивной наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных раком легкого Томской области в 2004–13 гг.

Период наблюдения, лет	Наблюдаемая выживаемость	Скорректированная выживаемость	Относительная выживаемость
Мужчины (n=3482)			
1	31,3 ± 3,2 %	33,1 ± 3,4 %	33,2 ± 3,4 %
3	14,1 ± 2,7 %	15,7 ± 2,9 %	16,8 ± 3,1 %
5	11,5 ± 2,6 %	13,2 ± 2,8 %	15,6 ± 3,3 %
7	10,1 ± 2,5 %	11,7 ± 2,7 %	15,6 ± 3,5 %
10	8,8 ± 2,4 %	10,3 ± 2,7 %	13,6 ± 3,4 %
Женщины (n=806)			
1	37,2 ± 3,2 %	38,8 ± 3,4 %	38,9 ± 3,4 %
3	20,6 ± 2,7 %	22,4 ± 2,9 %	23,6 ± 3,1 %
5	17,3 ± 2,6 %	19,2 ± 2,8 %	21,9 ± 3,3 %
7	15,6 ± 2,5 %	17,3 ± 2,7 %	22,0 ± 3,5 %
10	14,4 ± 2,4 %	16,2 ± 2,7 %	20,4 ± 3,4 %

Таблица 2

Наблюдаемая и скорректированная выживаемость больных раком легкого Томской области с учетом стадии заболевания в 2004–13 гг.

Период наблюдения, лет	Стадии РЛ											
	I (n=197)		II (n=420)		III (n=1314)		IV (n=1822)		Не определена (n=535)		Всего (n=4288)	
	НВ	СВ	НВ	СВ	НВ	СВ	НВ	СВ	НВ	СВ	НВ	СВ
1	90,8 %	92,3 %	68,6 %	74,0 %	41,8 %	43,4 %	17,2 %	18,4 %	11,4 %	13,2 %	32,4 %	34,2 %
3	66,2 %	70,0 %	41,8 %	48,6 %	16,5 %	17,9 %	5,7 %	6,2 %	5,8 %	7,9 %	15,3 %	21,3 %
5	58,4 %	62,2 %	31,7 %	38,2 %	13,6 %	15,3 %	4,8 %	5,3 %	5,2 %	6,8 %	12,6 %	14,3 %
7	53,1 %	57,6 %	27,5 %	33,1 %	12,3 %	14,0 %	3,8 %	4,3 %	5,0 %	6,5 %	10,6 %	12,2 %
10	49,8 %	55,2 %	25,9 %	31,6 %	10,7 %	12,3 %	2,9 %	3,3 %	3,7 %	4,8 %	9,7 %	11,3 %

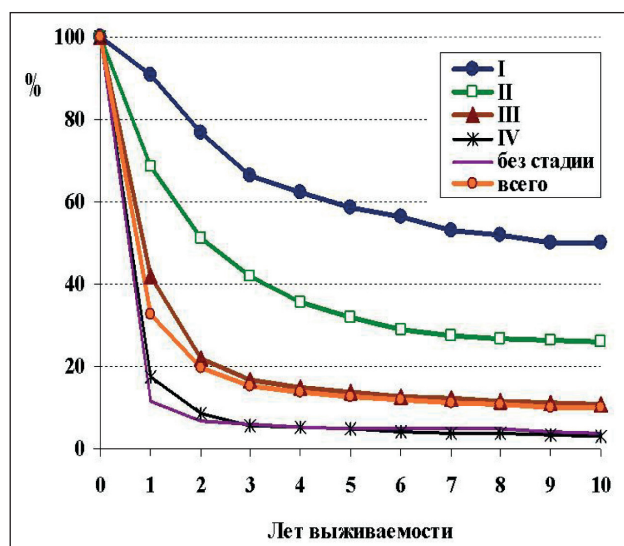


Рис. 1. Динамика наблюдаемой выживаемости больных раком легкого Томской области с учетом стадии заболевания (2004–2013 гг.)

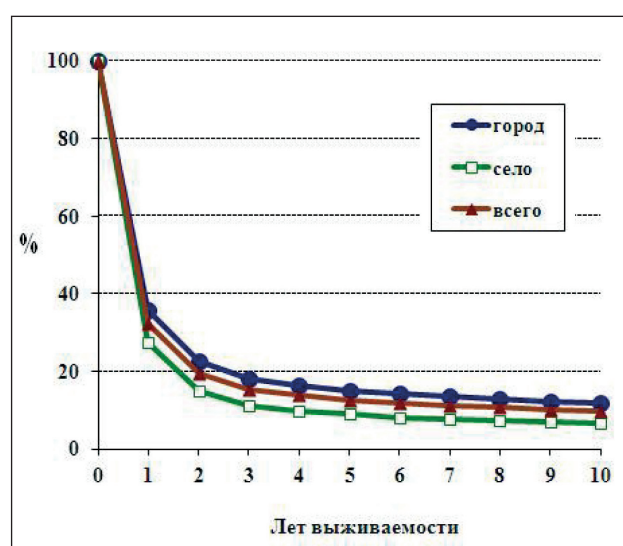


Рис. 2. Динамика наблюдаемой выживаемости больных раком легкого, проживающих в городской и сельской местности Томской области, 2004–2013 гг.

среди горожан выше, чем в районах: I стадия – 5,3 и 3,5 %; II стадия – 10,3 и 9,0 % соответственно. При этом выявление РЛ III стадии у жителей городской местности ниже, чем у сельчан, – 29,0 и 33,1 %. Сопоставимо выявление случаев запущенных процессов (42,6 и 42,3 %) и без определения стадии (12,7 и 12,1 %).

Обсуждение

Для объективной оценки состояния специализированной помощи больным злокачественными новообразованиями в сравнительном аспекте с другими регионами служит показатель относительной выживаемости (ОВ). В большинстве стран планеты наиболее значимым аналитическим критерием качества диагностики является показатель 1-летней выживаемости, эффективности лечения – 5-летней выживаемости [9]. На современном этапе для злокачественных новообразований некоторых локализаций применяется более длительные наблюдение и анализ – показатели 7- и 10-летней выживаемости [9, 10].

Был проведен сравнительный анализ 1-, 5- и 10-летней ОВ больных РЛ в Томской области (ТО), в г. Санкт-Петербурге (СПб.) [1], в среднем по Европе [11] и США [10] (табл. 3). При анализе данных наблюдается общая тенденция во всех сравниваемых когортах более высокой выживаемости в женской популяции, чем в мужской. Показано, что сопоставимы все отечественные показатели выживаемости у мужского населения, 1-, 5-летней выживаемости – у женского; показатели 10-летней ОВ – выше у жительниц СПб., чем в Томской области. Эти данные свидетельствуют об относительно одинаковом уровне онкологической помощи в разных регионах России.

При сравнении выживаемости с зарубежными данными отмечено, что 1-летняя выживаемость пациентов Томской области ниже, чем в Европе и США, показатели 5-, 10-летней выживаемости – выше. Косвенно это указывает на более эффективную организацию онкологической помощи на диагностическом этапе, хотя и в США процент раннего выявления рака легкого также невелик – 16 % [10]. При этом необходимо отметить, что показатели выживаемости больных РЛ выше в западных, более экономически развитых странах Европы, чем в восточных: у мужчин – 1-летняя – 41,2 и 31,0 %; 5-летняя – 13,9 и 9,0 %; у женщин – 1-летняя – 44,5 и 37,4 %; 5-летняя – 16,7 и 14,8 % соответственно. В США 5-летняя выживаемость выше среди белого населения, чем среди чернокожего: 16,4 и 13,3 % – у мужчин, 21,8 и 19,0 % – у женщин. Эта статистика подтверждает социально-экономическую обусловленность продолжительности жизни онкологических больных [1].

Сведения о популяционной 10-летней выживаемости больных раком легкого встречаются редко. Были проведены ассоциации показателей 10-летней относительной выживаемости больных данным заболеванием в Томской области и США [10]. Показатели ОВ на территории ТО и США составили соответственно: у мужчин – $13,6 \pm 3,4$ % и 9,3–10,8 %; у женщин – $20,4 \pm 3,4$ % и 11,8–12,3 %.

Одной из причин сравнительно высокого показателя ОВ при РЛ является высокая смертность населения России, в том числе в Томской области, от других причин. По данным ВОЗ, общая смертность населения России превосходит смертность в среднем по США в 2 раза – 971 и 486 соответственно, в то время как смертность от ЗНО в 1,2 раза – 122,6 и 105 $\frac{0}{0000}$ соответственно [7].

Таблица 3

Показатели относительной выживаемости больных раком легкого в Томской области, г. Санкт-Петербурге, в среднем по Европе и США

Регион	Мужчины		
	1-летняя	5-летняя	10-летняя
Томская область (2004–2013 гг.)	$33,2 \pm 3,4$ %	$15,6 \pm 3,3$ %	$13,6 \pm 3,4$ %
СПб. (1998–2008 гг.)*	33,7–36,7 %	15,2–20,3 %	16,3–16,7 %
Европа (2000–2007 гг.)	$37,6 \pm 0,1$ %	$12,0 \pm 0,1$ %	Нет данных
США (2002–2012 гг.)*	37,1–41,4 %	13,5–16,7 %	9,3–10,8 %
	Женщины		
	1-летняя	5-летняя	10-летняя
Томская область (2004–2013 гг.)	$38,9 \pm 3,4$ %	$21,9 \pm 3,3$ %	$20,4 \pm 3,4$ %
СПб. (1998–2008 гг.)*	34,7–43,9 %	19,2–22,2 %	26,2–28,0 %
Европа (2000–2007 гг.)	$42,8 \pm 0,2$ %	$15,9 \pm 0,2$ %	Нет данных
США (2002–2012 гг.)*	45,0–50,1 %	17,9–21,0 %	11,8–12,3 %

Примечание: * – диапазон погодичных показателей выживаемости.

Заключение

При оценке выживаемости больных РЛ отмечены более низкие показатели в мужской популяции, чем в женской: разница кумулятивной наблюдаемой выживаемости (НВ) составляла от 5,1 % (8-летняя НВ) до 7,3 % (2-летняя НВ). Скорректированная выживаемость выше наблюдаемой, что свидетельствует о наличии инкуррентных причин смерти.

Наблюдается обратная зависимость выживаемости от распространенности опухолевого процесса. Уровень выживаемости всех пациентов ассоциирован в диапазоне выживаемости при III и IV стадиях: 1-летняя – 32,4 % (СВ – 34,2 %), 5-летняя – 12,6 % (СВ – 14,3 %), 7-летняя – 10,6 % (СВ – 12,2 %), 10-летняя – 9,7 % (СВ – 11,3 %).

Наблюдаемая выживаемость у городского населения выше, чем у сельского, что свидетельствует о недостаточном уровне доступности онкологической помощи больным РЛ на сельских территориях: показатели 1-летней НВ горожан выше на 8,4 %, 5-летней – на 6,0 %, 10-летней – на 5,2 %, чем у пациентов, состоящих на учете в сельских ЛПУ.

При сравнительном анализе данных выживаемости больных РЛ Томской области, г. Санкт-Петербурга, Европы и США наблюдается общая тенденция во всех сравниваемых когортах более высокой выживаемости в женской популяции, чем в мужской. Отечественные показатели выживаемости сопоставимы, что свидетельствует об относительно тождественном уровне онкологической помощи в разных регионах России.

При сравнении выживаемости с зарубежными данными отмечено, что 1-летняя выживаемость пациентов Томской области ниже, чем в Европе и США, показатели 5-, 10-летней выживаемости – выше, что косвенно указывает на более эффективную организацию онкологической помощи на диагностическом этапе.

Показатель 10-летней относительной выживаемости больных раком легкого ТО выше американского показателя, что обусловлено высокой смертностью населения России, в том числе в Томской области, от других причин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб. 2011; 407.
2. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е., Полищук Т.В., Добродеев А.Ю. Неoadьювантная химиотерапия при комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2011; 150.
3. *CancerMondial* [Электронный ресурс]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/CancerMondial> (дата обращения 12.05.2014).
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М. 2016; 250.
5. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Одинова И.Н., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Батищева М.С. Качество диагностики и учета онкологических больных в Томской области в 2004-2014 гг. Здравоохранение Российской Федерации. 2015; 29 (6): 14–18.

6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей). Часть 2. М. 2007; 613.

7. *World Health Statistics: Mortality and global health estimates* [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main> (дата обращения 08.05.2016).

8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М. 2015; 236.

9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть II. СПб. 2015; 248.

10. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013* [Электронный ресурс]. URL: <http://seer.cancer.gov/csr> (дата обращения 05.04.2016).

11. *Survival of Cancer Patients in Europe The EURO CARE-5 Study. Section 1: Survival Analysis 2000-2007* [Электронный ресурс]. URL: <https://w3.iss.it/site/EU5Results> (дата обращения 05.04.2016).

Поступила 26.02.17

Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. SPIN-код: 3260-1308.

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ananina.olga@bk.ru. SPIN-код: 3697-1111.

Полищук Татьяна Владимировна, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: polychuk_tv@mail.ru.

Пикалова Лидия Валентиновна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SURVIVAL OF LUNG CANCER PATIENTS RESIDING IN TOMSK REGION (2004–2013)

**E.L. Choyazonov^{1,2}, L.D. Zhuikova¹, O.A. Ananina¹, T.V. Polishchuk¹,
L.V. Pikalova³**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: zhuikovalili@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Tomsk Regional Cancer Center, Tomsk, Russia³

115, Lenina Street, 634050-Tomsk, Russia³

Abstract

A 10-year survival of 3482 lung cancer patients residing in Tomsk region was studied. Based on the population-based cancer registry data, the observed, corrected and relative survival rates were calculated by the actuarial method taking into consideration age, sex, disease stage and place of residence of the patients. Survival rates were lower in males than in females: the difference in the overall observed survival (OS) rate was from 5.1 % (8-year OS) to 7.3 % (2-year OS). An inverse relationship between survival and cancer spread was observed. Survival rates were higher for urban populations than for rural populations. The analysis indicated that most lung cancer cases were diagnosed at an advanced stage. Survival rates demonstrated relatively equal levels of cancer care in different regions of Russia. When comparing survival rates in Tomsk region with those in Europe and the USA, it was shown that one-year survival was lower in Tomsk region than in Europe and the USA, thus indicating more effective cancer screening programs in European countries and the USA.

Key words: survival, lung cancer, population-based cancer registry, Tomsk region.

REFERENCES

1. Merabishvili V.M. The survival rate of cancer patients. Release of the second. Part II. SPb: 2011; 407. [in Russian]
2. Miller S.V., Tuzikov S.A., Gol'dberg V.E., Polishchuk T.V., Dobrodeev A.Yu. Neoadjuvant chemotherapy combined treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Tomsk. 2011; 150. [in Russian]
3. *CancerMondial* [Internet]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/Cancer-Mondial>. [cited on 12.05.2014]
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality) Moscow. 2016; 250. [in Russian]
5. Choyazonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., Pikalova L.V., Batishcheva M.S. The quality of diagnostic and registration of oncological patients in the Tomsk region in 2004–2014. Health care of the Russian Federation. 2015; 29 (6): 14–18. [in Russian]
6. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Kovalev B.N. Organization of oncology service in Russia (guidelines, manuals for doctors). Part 2. Moscow. 2007. 613. [in Russian]
7. World Health Statistics: Mortality and global health estimates [Internet]. URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main>. [cited on 08.05.2016].
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Oncology care status to the Russian population in 2014. Moscow. 2015; 236. [in Russian]
9. Merabishvili V.M. Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. Second edition, supplemented. Part II. SPb., 2015; 248. [in Russian]
10. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013 [Internet]. URL: <http://seer.cancer.gov/csr> [cited on 05.04.2016].
11. Survival of Cancer Patients in Europe The EUROCARE-5 Study. Section 1: Survival Analysis 2000–2007 [Internet]. URL: <https://w3.iss.it/site/EU5Results> [cited on 05.04.2016].

Received 26.02.17

Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Choyazonov Evgeny L., MD, DSc, Academician of RAS, Professor, Director of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: center@tnimc.ru, nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Zhuikova Liliya D., MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Laboratory, Deputy Chief Physician of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. SPIN-code: 3260-1308.

Ananina Olga A., MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ananina.olga@bk.ru. SPIN-code: 3697-1111.

Polishchuk Tatyana V., MD, PhD, Head of Advisory and Diagnostic Department of Cancer Clinic, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: polychuk_tv@mail.ru.

Pikalova Lidiya V., Deputy Chief Physician for organizational and methodical work Tomsk Regional Cancer Center (Tomsk, Russia). E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18
УДК: 616.831-006.484-08:615.849.1

Для цитирования: Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милуков С.М., Измаилов Т.Р. Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO GRADE II. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18.

For citation: Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Tsallagova Z.S., Milyukov S.M., Izmailov T.R. Assessment of the effect of different parameters of radiotherapy on treatment outcomes of infiltrative low-grade glioma (Grade II). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАРАМЕТРОВ РАДИОТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ WHO GRADE II

В.А. Солодкий¹, Г.А. Паньшин¹, Н.В. Харченко², З.С. Цаллагова¹,
С.М. Милуков², Т.Р. Измаилов¹

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», г. Москва, Россия¹
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86¹

ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. E-mail: docsemi@yandex.ru²

Аннотация

Цель исследования – разработка новых эффективных режимов фракционирования и программ радиотерапии, направленных на повышение эффективности результатов комбинированного лечения больных с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II. **Материал и методы.** В исследование включены 53 пациента с морфологически верифицированной астроцитомой (66 %), олигодендроглиомой (21 %) и олигоастроцитомой (13 %) WHO Grade II головного мозга. **Результаты.** Статистически значимо влияли на показатели общей выживаемости (ОВ) такие параметры радиотерапии, как режим фракционирования ($p=0,000$) и методики радиотерапии ($p=0,023$). Уровень суммарной очаговой дозы (СОД) оказал влияние на показатели ОВ, близкие к статистически значимому ($p=0,068$). Группы прогноза, предложенные ассоциацией онкологов России (АОР) ($p=0,947$), и степень хирургической резекции ($p=0,423$) значимо не влияли на показатели ОВ. **Заключение.** Проведение радиотерапии в режиме гипофракционирования ухудшает результаты лечения по сравнению со стандартным режимом фракционирования. Значение $\alpha/\beta=6,8$ Гр может быть использовано для расчета уровня СОД при помощи LQ-модели в клинической практике.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ), модель время–доза–фракционирование (ВДФ), линейно-квадратичная модель (ЛКМ), α/β , гипофракционирование.

В современных российских и международных стандартах при инфильтративных глиомах низкой степени злокачественности WHO Grade II рекомендуется проведение радиотерапии в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр и суммарной очаговой дозой 45–54 Гр [1–4] или 50–54 Гр [1, 3, 5–9] на 2-м этапе комбинированного лечения больных с неблагоприятным прогнозом и/или нерадикально удаленной опухолью. Данные рекомендации основываются, прежде всего, на немногочисленных проспективных рандомизированных иссле-

дованиях, посвященных изучению радиотерапии при данной онкологической патологии. Так, в исследовании EORTC 22845 оценивались показатели беспрогрессивной и общей выживаемости взрослых пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами низкой степени злокачественности в зависимости от времени начала проведения курса радиотерапии после хирургического лечения. При этом среди пациентов, прошедших курс радиотерапевтического лечения до прогрессирования опухолевого процесса, отмечались более высокие показатели 5-летней беспрогрессивной выживаемости.

мости по сравнению с группой пациентов, у которых лучевое лечение проводилось после выявления рецидива – 55 и 35 % соответственно ($p < 0,0001$). В то же время статистически достоверных различий по показателю общей выживаемости (ОВ) выявлено не было [10].

В проспективных рандомизированных исследованиях EORTC 22844 и NCCTG 86-72-51 изучалось влияние уровней суммарной очаговой дозы на результат комбинированного лечения, включавшего в себя хирургическое вмешательство на первом этапе и проведение радиотерапии на втором. В работе EORTC 22844 проводилось сравнение СОД 45,0 Гр и 59,4 Гр, в NCCTG 86-72-51 – СОД 50,4 Гр и 64,8 Гр соответственно. Несмотря на то, что СОД в сравниваемых группах пациентов отличалась более чем на 10,0 Гр, значимых различий по показателям 5-летней беспрогрессивной и общей выживаемости получено не было [11–13].

Необходимо отметить, что во всех приведенных выше исследованиях радиотерапевтическое лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр [10–13]. В то же время проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению радиотерапии в режиме гипофракционирования при лечении первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, не проводилось. Более того, нам представляется, что одним из существенных недостатков EORTC 22844, EORTC 22845 и NCCTG 86-72-51 явилась рандомизация пациентов только по уровню СОД и срокам проведения облучения после окончания хирургического лечения и отсутствие при этом рандомизации по группам прогноза, что, безусловно, могло повлиять на итоговые результаты данных исследовательских работ.

В целом, на основании изучения доступной литературы судить об эффективности специального лечения, в частности, при эскалации СОД при радиотерапии у пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности преждевременно. С нашей точки зрения, данный вопрос требует дальнейшего изучения, причем с учетом наиболее значимых прогностических факторов. При этом именно оценка применения радиотерапии в режиме гипофракционирования с использованием современных конформных методик облучения может явиться одним из перспективных направлений поиска повышения эффективности лучевого лечения данной онкологической группы злокачественных опухолей.

Цель исследования – разработать новые эффективные режимы фракционирования и программы радиотерапии, направленные на повышение эффективности результатов комбинированного лечения больных с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Материал и методы

В Российском научном центре рентгенодиагностики (ФГБУ РНЦРР МЗ РФ) с 2000 по 2012 г. проведено лечение 53 пациентов с морфологически подтвержденными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade II) с супратенториальной локализацией опухоли. По результатам гистологического исследования у 35 (66 %) пациентов была выявлена диффузная астроцитомы, у 11 (21 %) – олигодендроглиома, у 7 (13 %) – олигоастроцитомы. Среди 53 пациентов было 23 (43 %) женщины и 30 (57 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 12$ лет. В соответствии с рекомендациями по лечению первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II у всех пациентов до начала лечения оценивались следующие прогностически значимые факторы: гистологическая структура опухоли, выраженность неврологического дефицита, размеры опухоли (по данным МРТ головного мозга, режим T2-, FLAIR), наличие смещения срединных структур головного мозга (МРТ: T2-, FLAIR), а также возраст пациентов на момент морфологической верификации диагноза [1, 3, 5–9, 13, 14].

Возраст менее 40 лет был у 30 (57 %) пациентов, 40 лет и старше – у 23 (43 %) больных. Максимальный линейный размер опухоли менее 6 см зафиксирован у 21 (40 %) пациента, 6 см и более – у 32 (60 %) больных. Смещение срединных структур головного мозга было отмечено у 15 (28 %) пациентов, отсутствие смещения – у 38 (72 %) больных. При оценке общего уровня неврологического дефицита до начала лечения минимальные нарушения были выявлены у 33 (62 %) пациентов, умеренные или выраженные – у 20 (38 %) больных.

Все больные распределялись по группам благоприятного и неблагоприятного прогноза согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР). К группе неблагоприятного прогноза были отнесены пациенты с 2 и более неблагоприятными прогностическими факторами – 32 (60 %) больных, к благоприятной группе прогноза – 21 (40 %) пациент с отсутствием или наличием лишь одного фактора риска.

Всем больным на I этапе специального лечения выполнялось нейрохирургическое вмешательство: 11 (22 %) больным, по данным контрольного обследования (КТ головного мозга с контрастным усилением), опухоль была резецирована тотально (ТР), 21 (39 %) пациенту выполнено субтотальное удаление опухоли (СТР), 21 (39 %) больному проведена стереотаксическая биопсия (СТБ). На II этапе комбинированного лечения после хирургического вмешательства всем больным проводился радикальный курс дистанционной радиотерапии. Перед началом облучения все пациенты проходили МРТ головного мозга (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR). Объемное (3D) и плоскостное (2D)

дозиметрическое планирование радиотерапии проводилось после предварительно выполненной топометрии на компьютерном томографе с совмещением полученных изображений с данными МРТ-исследования головного мозга, выполненного непосредственно перед радиотерапией (технология Fusion).

Объем облучаемых тканей включал или ложе опухоли, или остаточную/первичную опухоль с учетом зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (отступ 1–2 см от края зоны резекции или солидного компонента опухоли с учетом отека ткани головного мозга, определяемого по FLAIR). Разовая очаговая доза у 29 (55 %) пациентов составила 1,8–2,0 Гр, у 24 (45 %) пациентов – 3,0 Гр. У всех больных, независимо от величины РОД, радиотерапия проводилась ежедневно (1 раз в день) 5 дней в неделю. Расчет уровня эквивалентной суммарной очаговой дозы проводился как по модели ВДФ (время-доза-фракционирование) [2, 14, 15], так и по линейно-квадратичной модели (LQ-модель) [4, 16–18]. По нашим данным (Milyukov S. et al., 2016), для режима стандартного фракционирования с РОД 2 Гр значение α/β в формуле LQ-модели для расчета уровня СОД составило 6,8 Гр [17].

При облучении к очагу-мишени подводился стандартный радикальный уровень СОД (45,0–54,0 Гр) или проводилась эскалация уровня СОД до 64,0 Гр. Распределение пациентов между группами со стандартным уровнем СОД и эскалацией дозы несколько изменялось в зависимости от модели, при помощи которой проводилась оценка эквивалентной суммарной очаговой дозы. При оценке дозы по ВДФ у 17 (32 %) пациентов эквивалентная СОД составила 45,0–54,0 Гр, у 68 % больных – более 54,0 Гр. В то же время при использовании LQ-модели уровень эквивалентной СОД 45,0–54,0 Гр был зафиксирован у 24 (45 %) больных, а более 54,0 Гр – у 29 (55 %) пациентов.

Общая выживаемость больных рассчитывалась методом Каплан – Майера, начиная от даты проведения хирургического вмешательства. Для сравнения показателей ОБ в группах больных при проведении однофакторного анализа применялся статистический критерий log rank, а при многофакторном анализе использовался регрессионный анализ Кокса. Вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 2.0.

Результаты и обсуждение

Общая выживаемость пациентов в зависимости от параметров и факторов радиотерапии по данным однофакторного анализа

Прогностические группы (AOP). При сравнении показателей общей выживаемости пациентов благоприятной и неблагоприятной групп прогноза получены статистически значимые различия (табл. 1). При этом за весь период наблюдения у пациентов с благоприятным прогнозом не зафиксировано ни одного летального исхода, в то время как показатели 2-летней и 5-летней ОБ в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом составили 68 % и 55 % соответственно.

Степень хирургической резекции. Значимых различий ($p=0,586$) между показателем общей выживаемости у пациентов с радикально удаленной опухолью и с нерадикальным хирургическим вмешательством выявлено не было (табл. 2).

Режим фракционирования. У пациентов, прошедших радиотерапию в стандартном режиме фракционирования, отмечались более высокие показатели общей выживаемости ($p=0,001$) по сравнению с пациентами, у которых радиотерапия была проведена в режиме гипофракционирования с РОД 3,0 Гр (табл. 3).

СОД (ВДФ). Уровень суммарной очаговой дозы, рассчитанный по модели ВДФ, не оказал значимого

Таблица 1

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от групп прогноза

Группы прогноза AOP	Показатели 2-летней ОБ	Показатели 5-летней ОБ	Средняя ОБ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОБ, лет (95 % ДИ)	P
Благоприятный прогноз (n=21)	100 %	100 %	6,34 (5,16–7,52)	5,55 (4,77–7,78)	0,001
Неблагоприятный прогноз (n=32)	68 %	55 %	3,52 (2,71–4,54)	2,53 (1,99–3,98)	

Таблица 2

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от степени хирургической резекции

Объем выполнен- ной операции	Показатели 2-летней ОБ	Показатели 5-летней ОБ	Средняя ОБ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОБ, лет (95 % ДИ)	P
СТР + СТБ (n=42)	81 %	72 %	4,66 (3,74–5,65)	4,04 (2,58–4,76)	0,586
ТР (n=11)	82 %	82 %	4,55 (3,31–5,85)	4,89 (2,29–6,31)	

Таблица 3

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от РОД

Разовая очаговая доза	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	р
РОД 1,8–2 Гр (n=29)	100 %	96 %	5,69 (4,66–6,88)	4,89 (4,02–6,66)	0,000
РОД 3 Гр (n=24)	58 %	47 %	3,36 (2,37–4,40)	2,44 (1,64–3,88)	

Таблица 4

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от СОД (ВДФ)

СОД (ВДФ)	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	р
<56Гр (n=17)	82 %	82 %	4,64 (3,47–5,85)	4,43 (2,80–5,89)	0,445
≥56Гр (n=36)	80 %	69 %	4,63 (3,67–5,68)	3,56 (2,48–5,37)	

Таблица 5

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от СОД (LQ-модель)

СОД (LQ-модель)	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	р
<56Гр (n=27)	78 %	68 %	4,03 (3,11–4,98)	3,67 (2,42–4,74)	0,366
≥56Гр (n=26)	84 %	79 %	5,26 (4,12–6,58)	4,63 (3,08–6,11)	

Таблица 6

Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от методики радиотерапии

Методики радиотерапии	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	р
2D (n=37)	73 %	66 %	4,05 (3,29–4,89)	3,44 (2,35–4,56)	0,048
3D (n=16)	100 %	93 %	5,98 (4,42–7,50)	5,55 (3,65–7,38)	

влияния на результаты лечения ($p=0,445$), несмотря на то, что показатели общей выживаемости были несколько выше у пациентов с СОД 56,0 Гр и более (табл. 4).

СОД (LQ-модель). При оценке СОД по LQ-модели (табл. 5) также не было выявлено значимых различий между группами пациентов с различными величинами СОД ($p=0,366$).

Методика радиотерапии. Методика радиотерапии оказала значимое влияние на показатель общей выживаемости ($p=0,048$). При этом у пациентов с 3D-радиотерапией медиана ОВ была более чем в 1,5 раза больше, чем медиана ОВ у пациентов с 2D-радиотерапией (табл. 6).

Многофакторный анализ параметров и факторов радиотерапии по показателю общей выживаемости (табл. 7, 8)

При регрессионном анализе параметров и факторов радиотерапии уровень СОД, рассчитанный по ВДФ и LQ-модели, включался в анализ поочередно. Установлено, что значимое влияние на показатель общей выживаемости оказал режим фракционирования радиотерапии. При этом вероятность летального исхода была статистически значимо

выше среди пациентов, прошедших радиотерапию в режиме гипофракционирования, по сравнению с пациентами, которым проводился курс радиотерапии в стандартном режиме фракционирования. В то же время незначимое влияние на результаты лечения, по данным многофакторного анализа, оказали прогностические группы (АОР) и степень хирургической резекции опухоли. Уровень подведенной суммарной очаговой дозы, рассчитанный как по модели ВДФ, так и по LQ-модели, статистически достоверно не повлиял на показатели ОВ. В то же время при включении уровня СОД (LQ-модель) в многофакторный анализ было отмечено, что влияние этого параметра было близко к достоверному ($p=0,067$), а вероятность летального исхода в группе пациентов с уровнем СОД 56,0 Гр и более была в 3,8 раза меньше по сравнению с группой пациентов, у которых уровень СОД был менее 56,0 Гр. Также необходимо отметить, что с включением СОД (LQ-модель) в многофакторный анализ достоверно значимое влияние на показатель общей выживаемости оказала методика радиотерапии, что не отмечалось при оценке уровня СОД по ВДФ. При этом 3D-радиотерапия значимо уменьшала вероятность наступления летального исхода ($p=0,023$).

Таблица 7

Многофакторный анализ параметров и факторов РТ (СОД по ВДФ) по показателю ОВ пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0 % ДИ		p
			Нижняя	Верхняя	
Группы прогноза (АОР)	Неблагоприятный прогноз	1	—	—	0,951
	Благоприятный прогноз	0,000	0,000	+ ∞	
Хирургическое лечение	СТР + СТБ	1	—	—	0,904
	ТР	0,893	0,144	5,553	
Режим фракционирования	Стандартный	1	—	—	0,001
	Гипофракционирование	4,953	1,867	13,141	
СОД (ВДФ)	< 56,0 Гр	1	—	—	0,607
	≥ 56,0 Гр	1,473	0,336	6,450	
Методики радиотерапии	2D	1	—	—	0,067
	3D	0,143	0,018	1,149	

Таблица 8

Многофакторный анализ параметров и факторов РТ (СОД по LQ-модели) по показателю ОВ пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0 % ДИ		p
			Нижняя	Верхняя	
Группы прогноза (АОР)	Неблагоприятный прогноз	1	—	—	0,947
	Благоприятный прогноз	0,000	0,000	+ ∞	
Хирургическое лечение	СТР + СТБ	1	—	—	0,423
	ТР	0,469	0,073	2,996	
Режим фракционирования	Стандартный	1	—	—	0,000
	Гипофракционирование	7,828	2,480	24,704	
СОД (ВДФ)	< 56,0 Гр	1	—	—	0,068
	≥ 56,0 Гр	0,262	0,062	1,106	
Методики радиотерапии	2D	1	—	—	0,023
	3D	0,072	0,007	0,696	

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать тот факт, что одним из наиболее важных параметров при проведении радиотерапии инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II является режим фракционирования, при котором применение гипофракционирования ухудшает результаты лечения, в то время как стандартный режим является более предпочтительным. Результаты однофакторного и многофакторного статистического анализа показали, что значимое влияние на показатели общей выживаемости оказала методика радиотерапии. При этом современные методики облучения с проведением объемного (3D) дозиметрического планирования позволяют улучшить результаты лечения по сравнению с 2D радиотерапией, что, возможно, связано с морфологической гетерогенностью этих опухолей, а также с однородным распределением дозы облучения при 3D радиотерапии.

В то же время мы считаем, что уровень суммарной очаговой дозы предпочтительнее оценивать по LQ-модели, позволяющей более точно оценить радиобиологический эффект лучевого лечения, по сравнению с моделью ВДФ. При этом, с нашей точки зрения, несмотря на отсутствие в доступной литературе экспериментальных данных по определению радиобиологических параметров инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, полученное S. Milyukov et al. (2016) в результате теоретических расчетов значение коэффициента $\alpha/\beta=6,8$ Гр [17] может быть использовано в дальнейшей клинической практике при лучевой терапии данной формы злокачественных глиом головного мозга. Данная методика позволяет определить эффективность уровня суммарной очаговой дозы с применением различных режимов фракционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милоков С.М. Диагностика и лечение инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016; 16 (2). URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/v16.htm> (дата обращения 05.05.2016).
2. Милоков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Шишкина Л.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Измайлов Т.Р. Многофакторный анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. Трудный пациент. 2016; 14 (1): 25–28.
3. Милоков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Цаллагова З.С., Запиров Г.М., Моргунов А.А., Измайлов Т.Р. Влияние лучевой терапии на результаты комплексного лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (Grade II) у взрослых. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015; 4: 55–61.
4. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения 05.05.2016).
5. Абсаямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниченко В.Н., Рыжова М.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2013.
6. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Аникеева О.Ю., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Кривошапкин А.Л., Олюшин В.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н., Рыжова М.В., Смолин А.В., Танышин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2015; 4 (Спецвыпуск): 55–79. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79.
7. Амириев А.М., Багрова С.Г., Бойко А.В., Болотина Л.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Коломейцева А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. 2014.
8. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., Deimling A., Duffau H., Frenay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegal T., Smits A., Stupp R., Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17 (9): 1124–33. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
9. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii93–101. doi: 10.1093/annonc/mdl050.
10. Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O., Ben Hassel M., Schraub S., Hoang-Xuan K., Malmström P.O., Collette L., Piérart M., Mirimanoff R., Karim A.B.; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet. 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 985–90.
11. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvonen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabiani M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Oct 1; 36 (3): 549–56.
12. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., DiNapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2002 May 1; 20 (9): 2267–76.
13. Prabhu V.C., Khaldi A., Barton K.P., Melian E., Schneck M.J., Primeau M.J., Lee J.M. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. Neurol Clin. 2010 Nov; 28 (4): 1037–59. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.022.
14. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Милоков С.М., Измайлов Т.Р. Прогностические факторы при лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности. Вопросы онкологии. 2016; 62 (5): 643–648.
15. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милоков С.М., Даценко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время–доза–фракционирование). Вопросы онкологии. 2013; 59 (5): 629–635.
16. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989 Aug; 62 (740): 679–94.
17. Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II). Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. Niš. 2016; 361.
18. Pedicini P., Fiorentino A., Simeon V., Tini P., Chiumento C., Pirtoli L., Salvatore M., Storto G. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. Strahlenther Onkol. 2014 Oct; 190 (10): 925–32. doi: 10.1007/s00066-014-0638-9.

Поступила 28.02.17
Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: director@rncrr.ru. SPIN-код: 9556-6556.

Паньшин Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: g.a.panshin@mail.ru. SPIN-код: 3159-5642.

Харченко Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и рентгенорадиологии, ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МОиН РФ (г. Москва, Россия). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-код: 1647-8322.

Цаллагова Земфира Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: tsallagova@rncrr.ru. SPIN-код: 2242-2327.

Милоков Сергей Михайлович, аспирант кафедры онкологии и рентгенорадиологии, ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МОиН РФ (г. Москва, Россия). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-код: 2987-9042.

Измайлов Тимур Раисович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: T-izm@mail.ru. SPIN-код: 4799-8640.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF DIFFERENT PARAMETERS OF RADIOTHERAPY ON TREATMENT OUTCOMES OF INFILTRATIVE LOW-GRADE GLIOMA (GRADE II)

V.A. Solodkiy¹, G.A. Panshin¹, N.V. Kharchenko², Z.S. Tsallagova¹, S.M. Milyukov², T.R. Izmailov¹

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia¹

86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia. E-mail: T-izm@mail.ru¹

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow-Russia²

6, Miklukho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: docsemi@yandex.ru²

Abstract

The purpose of the study was to develop more effective fractionation regimens and radiation therapy programs in the treatment of infiltrative low-grade gliomas (WHO grade II). **Material and methods.** The study included 53 patients with morphologically verified supratentorial infiltrative low-grade gliomas (WHO grade II). Diffuse astrocytoma was diagnosed in 35 (66 %) patients, oligoastrocytoma in 7 (13 %) patients and oligodendroglioma in 11 (21 %) patients. **Results.** The overall survival (OS) was influenced by fractionated radiotherapy regimens (conventionally fractionated versus hypofractionated radiotherapy) ($p=0.000$) and type of radiotherapy (3D conformal versus 2D radiotherapy) ($p=0.023$). Multivariate analysis showed a statistically significant difference between the equivalent total dose (LQ-model) and OS ($p=0.068$). Risk factors proposed by the Association of Russian oncologists ($p=0.947$) and the extent of surgical excision ($p=0.423$) had no significant impact on the overall survival. **Conclusion.** Conventionally fractionated radiation therapy (2 Gy per fraction daily) significantly improved the OS compared to hypofractionated radiotherapy (3 Gy per fraction daily). The value of α/β ratio=6.8 Gy can be used to calculate the total dose using a linear-quadratic model.

Key words: low-grade gliomas (LGG), model of TDF (time-dose-fractionation), linear-quadratic model (LQ-model), α/β ratio, hypofractionated radiotherapy.

REFERENCES

1. Milyukov S.M. Diagnosis and treatment of primary infiltrative low-grade gliomas (review). *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2016; 16 (2). [cited 29.06.2016]. URL: <http://vestnik.mccrr.ru/vestnik/v16/docs/Milukov2.pdf>. [in Russian]
2. Milyukov S.M., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Tsallagova Z.S., Shishkina L.V., Kunda M.A., Zapirov G.M., Izmailov T.R. Multivariate analysis of the most important parameters and factors of radiotherapy for supratentorial infiltrative low-grade gliomas. *Difficult patient*. 2016; 14 (1): 25–28. [in Russian]
3. Milyukov S.M., Kharchenko N.V., Kunda M.A., Tsallagova Z.S., Zapirov G.M., Morgunov A.A., Izmailov T.R. Radiotherapy as a part of multi-modality treatment of supratentorial infiltrative low-grade gliomas (grade II) in adults. Long-term results. *Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine*. Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine. 2015; 4: 55–61. [in Russian]
4. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения 05.05.2016).
5. Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Golanov A.V., Kobayakov G.L., Konovalov A.N., Kornienko V.N., Ryzhova M.V. Clinical guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system. 2013. [cited 05.06.2015]. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>. [in Russian]
6. Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Konovalov A.N., Krivoshepin A.L., Olyushin V.E., Potapov A.A., Pronin I.N., Ryzhova M.V., Smolin A.V., Tanyashin S.V., Trunin Yu. Yu., Ulitin A.Yu., Shishkina L.V. Practical recommendations on the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors*. 2015; 4 (Suppl.): 55–79. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79. [in Russian]
7. Amiraliev A.M., Bagrova S.G., Boiko A.V., Bolotina L.V., Borisova T.N., Breder V.V., Kolomeitseva A.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors. 2014. [cited 05.06.2015]. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/32vz-rek.pdf>. [in Russian]
8. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., Deimling A., Duffau H., Frenay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegal T., Smits A., Stupp R., Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010 Sep; 17 (9): 1124–33. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
9. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii93–101. doi: 10.1093/annonc/mdl050.
10. Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O., Ben Hassel M., Schraub S., Hoang-Xuan K., Malmström P.O., Collette L., Piérart M., Mirimanoff R., Karim A.B.; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 985–90.
11. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvonen L.M., van Reijm M., Jager J.J., Fabiani M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Oct 1; 36 (3): 549–56.
12. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., Dinapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002 May 1; 20 (9): 2267–76.
13. Prabhu V.C., Khaldi A., Barton K.P., Melian E., Schneek M.J., Primeau M.J., Lee J.M. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurol Clin*. 2010 Nov; 28 (4): 1037–59. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.022.
14. Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Milyukov S.M., Izmailov T.R. Prognostic factors in the treatment of supratentorial cerebral infiltrative gliomas of a low degree of malignancy. *Problems in oncology*. 2016; 62 (5): 643–648. [in Russian]
15. Izmailov T.R., Panshin G.A., Milyukov S.M., Datsenko P.V. Evaluation of the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time – dose – fractionation). *Problems in oncology*. 2013; 59 (5): 629–635. [in Russian]
16. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989 Aug; 62 (740): 679–94.

17. Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II). Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. Niš. 2016; 361.

18. Pedicini P., Fiorentino A., Simeon V., Tini P., Chiumento C., Pirtoli L., Salvatore M., Storto G. Clinical radiobiology of glioblastoma multi-forme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol.* 2014 Oct; 190 (10): 925–32. doi: 10.1007/s00066-014-0638-9.

Received 28.02.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Solodkiy Vladimir A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: director@rncrr.ru. SPIN-code: 9556-6556.

Panshin Georgy A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Innovative Radiotherapy Technologies and Chemoradiotherapy (Moscow, Russia). E-mail: g.a.panshin@mail.ru. SPIN-code: 3159-5642.

Kharchenko Natalia V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 1647-8322.

Tsallagova Zemfira S., MD, DSc, Professor, Scientific Secretary of the Academic Council, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: tsallagova@rncrr.ru. SPIN-code: 2242-2327.

Milyukov Sergey M., postgraduate, Department of Oncology and Roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 2987-9042.

Izmailov Timur R., MD, PhD, Leading Researcher, Department of the External Beam Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: T-izm@mail.ru. SPIN-code: 4799-8640.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты-последствия. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.

For citation: Pavlinsky S.L., Shabalkin P.I. Use of inhibitor of cycline-dependent kinase 4/6 (palbocklib) in treatment of metastatic breast cancer. Cost-consequence analysis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 (ПАЛБОЦИКЛИБ) В ТЕРАПИИ ГОРМОН-ЗАВИСИМОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АНАЛИЗ ЗАТРАТЫ–ПОСЛЕДСТВИЯ

С.Л. Плавинский¹, П.И. Шабалкин²

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: s.plavinskij@gmail.com¹

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия²

115478, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: p.shabalkin@gmail.com²

Аннотация

Появление нового поколения ингибиторов ароматазы, а также таргетной терапии, направленной на циклин-зависимые киназы 4/6, предоставляет онкологам, лечащим пациенток с метастатическим раком молочной железы, новые возможности. Однако стоимость инновационной терапии высока. В представленной работе приведен анализ «затраты–последствия» при применении комбинированной терапии второй линии фулвестрантом и палбоциклибом в сравнении с монотерапией фулвестрантом или комбинированной терапией эверолимусом и эксеместаном, применяемых в лечении метастатического рака молочной железы. Установлено, что комбинированная терапия, включающая палбоциклиб, позволяет увеличить продолжительность качественной жизни на 191 день, а общую продолжительность – почти на год. По сравнению с комбинированной терапией, включающей эверолимус, применение палбоциклиба приводило к увеличению продолжительности качественной жизни на 0,06 QALY. При этом комбинированная терапия с палбоциклибом была ассоциирована с расходами на уровне 5,3 млн рублей за 10 лет, а эверолимусом на фоне меньшей средней продолжительности жизни пациента – 3,5 млн рублей.

Ключевые слова: годы жизни, откорректированные на качество (QALY), анализ «затраты-последствия», ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6, ингибитор мишени рапамицина млекопитающих, метастатический рак молочной железы.

Возможности эндокринной терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы (мРМЖ) за последние два десятилетия расширились за счет появления новых эффективных препаратов. Появление новых ингибиторов ароматазы, в особенности второго поколения, трансформировало ведение пациенток с мРМЖ, резко увеличив общую выживаемость и улучшив качество жизни. Как показывают результаты исследования, выполненного М.В. Авксентьевой и соавт. [1], в подавляющем большинстве регионов Российской Федерации за счет средств бюджетов отпускались современные нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол), а также стероидный ингибитор (экземестан). Все большее значение в терапии мРМЖ приобретают вопросы увеличения продолжительности качественной

жизни. Вместе с тем серьезной проблемой эндокринной терапии является развитие резистентности к ней, которая приводит к прогрессированию заболевания. Успехи в понимании молекулярных механизмов активации клеточного деления [2] привели к появлению новых лекарственных средств, таких как ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 – палбоциклиб и ингибиторов целей рапамицина у млекопитающих – сиролимуса и эверолимуса. Как и во все инновационные препараты, в стоимость новых препаратов включаются расходы на длительный цикл научных исследований и клинических испытаний, а также премия за риск (неудачи при разработке других лекарственных средств), которая особенно высока в случае инновационных препаратов, относящихся к группе «первые в классе». По этой причине стоимость новых препаратов

достаточно высока, что затрудняет принятие решения о финансировании терапии за счет бюджетов системы здравоохранения и ограничивает их доступность для пациентов, что не позволяет накапливать и анализировать информацию об их эффективности и безопасности в реальной клинической практике. Для обоснования принятия решения руководителями разных уровней необходимо проведение клинико-экономической оценки эффективности лекарственного препарата. Наиболее распространенными вариантами анализа являются методы «затраты–эффективность» или «затраты–полезность», в отношении инновационных лекарственных препаратов, не имеющих аналогов, возможно предоставить информацию по оценке эффективности и расходам по отдельности, приводя несколько показателей эффективности. Этот вид анализа носит название «затраты–последствия» (cost-consequence) [3, 4].

Цель исследования – провести анализ «затраты–последствия» ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 палбоциклиба, применяемого в лечении пациенток с метастатическим раком молочной железы при прогрессировании заболевания на фоне терапии нестероидными ингибиторами ароматазы. Вторичной задачей исследования было проведение анализа «затраты–полезность» при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом.

Материал и методы

Для анализа была использована полумарковская модель, базирующаяся на предположении о том, что будущие состояния зависят не только от настоящего состояния здоровья пациента, но и от прошлого [5], в то время как марковская модель не учитывает предшествующие состояния. При оценке продолжительности жизни в состоянии без прогрессирования и общей выживаемости использовался экспоненциальный закон. Далее на основании данных о медианном времени до прогрессирования из исследования PALOMA-3 [6], двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) по сравнению эффективности и безопасности монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом были определены параметры распределения. Для оценки показателей общей выживаемости были взяты данные исследования BOLERO-2 [7], двойного слепого РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии эксеместаном и комбинированной терапии эксеместаном и эверолимусом, где были приведены данные о количестве умерших в течение 18 мес наблюдения. Поскольку медиана выживаемости без прогрессирования в группах комбинированной терапии исследований PALOMA-3 и BOLERO-2 была близкой, а медиана общей выживаемости в ходе клинического исследования PALOMA-3 еще

не достигнута, было предположено, что общая выживаемость примерно равна при применении комбинации эксеместана и эверолимуса, фулвестранта с палбоциклибом. Данные по медиане выживаемости без прогрессирования на комбинации эксеместана и эверолимуса были взяты из исследования BOLERO-2 [7]. На основании этой информации были определены параметры распределения времен дожития до прогрессирования и общей выживаемости. Далее в каждой точке определялась доля еще живых пациенток (по распределению для общей выживаемости), и эта доля разделялась на тех, у кого прогрессирования еще не было, и тех, у кого заболевание перешло в стадию прогрессирования. Делалось это путем вычитания из доли еще живых доли тех, у кого не наступило прогрессирование.

Качество жизни в каждой группе определялось раздельно для группы без прогрессирования и для тех, у кого заболевание начало прогрессировать. Для этого были использованы данные регрессионного уравнения, предложенного Lloyd et al. [8]. Задачей этого исследования было получение информации о качестве жизни пациенток с мРМЖ и влиянии на нее прогрессирования заболевания, а также различных побочных эффектов, развивающихся на фоне терапии. Применение регрессионных коэффициентов позволило установить, что качество жизни пациентки с мРМЖ в стадии стабильного заболевания составляет 0,756, а в том случае, если наблюдается ответ на терапию, – 0,823. Качество жизни пациенток до начала прогрессирования затем было оценено как взвешенное, среднее качества жизни лиц со стабильным заболеванием и ответом на терапию на основе данных исследования PALOMA-3. В этом исследовании ответ на терапию (полный ответ + частичный ответ) наблюдался у 23,8 % пациенток в группе, получавшей в дополнение к фулвестранту палбоциклиб (у остальных заболевание оставалось стабильным) и лишь у 12,9 % пациенток, получавших только фулвестрант. Соответственно, качество жизни в группе, получавших палбоциклиб в дополнение к фулвестранту, до прогрессирования было оценено в 0,772, а в группе получавших только фулвестрант – 0,764. Также было сделано предположение, что после прогрессирования заболевания качество жизни составляет 0,496 в обеих группах [8].

Кроме того, необходимо было учесть снижение качества жизни в результате наступления нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения. Для этого также были использованы весовые коэффициенты из работы Lloyd et al. [8] и данные исследования PALOMA-3. Предполагалось, что снижение качества жизни, ассоциированное с нефебрильной нейтропенией, было аналогичным таковому при фебрильной нейтропении. По тем НЯ, которые не анализировались в работе Lloyd et al. [8], коэффициент снижения качества жизни

принимался равным усредненному для тех шести, что рассматривались в работе (фебрильная нейтропения, слабость, стоматит, тошнота и диарея, выпадение волос и ладонно-подошвенный синдром (пальмарно-плантарная эритродизестезия)). Расчеты делались отдельно для стабильного заболевания и случая улучшения в ответ на терапию. Далее суммарный показатель рассчитывался как средневзвешенная величина, как и в случае качества жизни, ассоциированного со временем до прогрессирования. Суммарный показатель понижения качества жизни составил $-0,121$ для группы, получавшей палбоциклиб в дополнение к фулвестранту, и $-0,013$ для группы, получавшей только фулвестрант. Поскольку НЯ не были перманентными, то снижение качества жизни от них было ограничено одним циклом в начале терапии (учитывались только НЯ III и IV степени).

Модель для комбинированной терапии эксместаном и эверолимусом была аналогичной, данные по оценке времени до прогрессирования и частоте развития НЯ III и IV степени были взяты из исследования BOLERO-2 [7]. Качество жизни на комбинированной терапии было оценено в $0,766$, понижение качества жизни вследствие НЯ $-0,186$.

Предполагалось, что в период до прогрессирования пациентки получают 125 мг палбоциклиба в день на протяжении трех недель, а затем следует неделя без препарата. Именно такой режим дозирования использовался в исследовании PALOMA-3. Стоимость терапии на курс была принята в $215\,604$ рубля (прайс-лист производителя). Хотя в исследовании PALOMA-3 для лечения НЯ применялось снижение дозы, понижающие коэффициенты не использовались, поскольку стоимость форм выпуска с меньшим содержанием активного вещества составляет ту же сумму. Предполагалось, что пациентки получают 500 мг фулвестранта внутримышечно в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла, а затем получали инъекцию 500 мг внутримышечно только в 1-й день цикла (аналогично режиму дозирования в исследовании PALOMA-3). В группе сравнения предполагалось, что пациентки получали в день 25 мг эксместана и 10 мг эверолимуса (аналогично режиму дозирования в исследовании BOLERO-2). Цены эверолимуса и фулвестранта были взяты из реестра Перечня ЖНВЛП. Цена для эксместана была получена как минимальная цена ассортимента аптек г. Санкт-Петербурга по данным поисковой системы [9]. Предполагалось, что после наступления прогрессирования прием анализируемой терапии прекращается, как это было предусмотрено в РКИ, использовавшихся в качестве основы для моделирования.

Предполагалось, что после прогрессирования на фоне изучаемой терапии, поскольку возможности эндокринной терапии фактически исчерпаны, пациентки будут получать химиотерапию. Стоимость

такой терапии была взята из Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу на 2016 г. (коды «ОНК Злокачественные новообразования молочной железы I–IV стадии (химиотерапия)» и «Рак молочной железы IV ст. (с метастазами в кости и др.)»). Стоимость по первому коду составила $49\,984,20$ руб., по второму – $73\,300$ руб. В модель была включена стоимость по первому коду, в рамках анализа чувствительности при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и плацебо использовались оба кода в соотношении 80% по второму коду и 20% по первому коду (примерное количество указанных лиц с метастазами в кости в исследовании BOLERO-2).

Горизонт моделирования составил 10 лет, поскольку моделирование на больший период не учитывало бы появление новых препаратов и их комбинаций. В рамках анализа чувствительности были проведены расчеты с горизонтом моделирования до конца жизни. Все анализируемые стоимостные показатели были дисконтированы под 3% годовых, однако данные по QALY представлены как с учетом дисконтирования, так и без него, а годы жизни без прогрессирования не дисконтировались.

Результаты

За последние годы было опубликовано несколько рандомизированных контролируемых испытаний применения палбоциклиба в лечении мРМЖ. Исследование PALOMA-1, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [10], было открытым рандомизированным исследованием II фазы, сравнивавшим использование палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом в качестве терапии первой линии у пациенток с мРМЖ. Это исследование показало, что медиана времени до прогрессирования увеличилась почти в два раза в группе, которая получала в дополнение к летрозолу палбоциклиб (с $10,2$ до $20,2$ мес). В 2016 г. были опубликованы результаты исследования PALOMA-2 [11], которое изучало аналогичную схему, однако являлось двойным слепым, т.е. пациентки получали либо летрозол и палбоциклиб, либо летрозол и плацебо. Результаты были аналогичны PALOMA-1, медиана времени до прогрессирования в группе, получавшей палбоциклиб, составила $24,8$ мес (95% доверительный интервал (ДИ) $22,1$ мес – верхняя граница не может быть оценена), а в группе, получавшей плацебо, – $14,8$ мес (95% ДИ= $12,9$ – $17,1$ мес). В обоих случаях добавление палбоциклиба к летрозолу в терапии первой линии приводило к увеличению медианы времени до прогрессирования на 10 мес.

Современные рекомендации [12] предполагают, что при прогрессировании мРМЖ на фоне терапии одним нестероидным ингибитором ароматазы назначение другого ингибитора из этой группы не

**Показатели эффективности и затрат на терапию больных мРМЖ за 10 лет.
Ставка дисконтирования – 3 %**

Показатель	Фулвестрант	Фулвестрант + палбоциклиб	Экземестан + Эверолимус
QALY	1,802	2,326	2,264
QALY дисконтированные	1,663	2,126	2,067
Время без прогрессирования, лет	0,550	1,093	0,905
Стоимость, руб.	1 935 321	5 240 828	3 498 244

приведет к желаемому эффекту и поэтому необходимо назначать либо стероидный ингибитор ароматазы экземестан, либо селективный подавитель эстрогеновых рецепторов фулвестрант. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PALOMA-3, финальные результаты которого опубликованы в 2016 г. [6], показало, что добавление палбоциклиба к фулвестранту вместо плацебо приводило к увеличению медианы времени до прогрессирования с 4,6 мес (95 % ДИ=3,5–5,6 мес) до 9,5 мес (95 % ДИ=9,2–11,0 мес). Высокая эффективность новой комбинации сочеталась с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Исследование PALOMA-3 доказало, что применение палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом значительно улучшает качество жизни пациенток с мРМЖ. Кроме того, в 2013 г. опубликованы финальные данные двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования BOLERO-2 [7], которые показали, что добавление эверолимуса вместо плацебо к экземестану приводит к увеличению медианного времени до прогрессирования с 3,2 до 7,8 мес (авторы не привели достоверные интервалы). Увеличение было высокозначимым. Сравнивая результаты PALOMA-3 и BOLERO-2, следует отметить, что медианное время наблюдения в PALOMA-3 составило 8,9 мес, а в BOLERO – 18 мес. При этом пациентки в PALOMA-3 и BOLERO-2 были сопоставимы по возрасту (56 лет и 62 года, но с большим разбросом), из них 73 и 74 % были белые, 59 и 60 % были оценены как имеющие статус по ECOG, равный нулю (полностью активные, могут выполнять все, что делали до заболевания, без ограничений).

Это привело к тому, что современные клинические рекомендации [12] предполагают назначение во второй линии комбинированной терапии либо фулвестранта с палбоциклибом, либо экземестана с эверолимусом. Следует отметить, что в Российской Федерации два препарата из рекомендуемых для комбинации во второй линии – фулвестрант и эверолимус – включены в Перечень ЖНВЛП, однако оба препарата, с которыми их надо комбинировать, – нет.

Поэтому для анализа «затраты–последствия» были изучены следующие стратегии – назначение терапии фулвестрантом в сравнении с использо-

ванием комбинированной терапии фулвестрант + палбоциклиб и сравнение комбинированной терапии с палбоциклибом и комбинированной терапии экземестаном с эверолимусом.

Результаты анализа последствий использования препаратов в течение 10 лет и предполагаемых расходов на терапию приведены в таблице. Наиболее благоприятные результаты наблюдались в случае использования комбинации фулвестрант и палбоциклиб. Однако даже в этом случае отражалось довольно тяжелое течение заболевания. За 10 лет среднее количество прожитых лет составило 4,1 года, при этом количество QALY составило 2,33. Это число было на 0,52 QALY больше, чем в случае использования фулвестранта в режиме монотерапии. Различия с комбинацией экземестан и эверолимус были меньшими, составляя 0,06 QALY. В сравнении с монотерапией выигрыш составлял 191 день качественной жизни. Выигрыш в периоде без прогрессирования составил 69 дней в случае сравнения двух видов комбинированной терапии и 198 дней по сравнению с монотерапией.

Следует отметить, что увеличение срока моделирования не сильно меняло оценки показателей эффективности. Если в модели использовался горизонт исследования, равный продолжительности жизни, то средняя общая выживаемость пациенток с мРМЖ от начала второй линии терапии комбинированным режимом оценивалась в 4,8 года, а монотерапии – в 3,6 года. При этом количество QALY составило бы 2,66 в случае комбинированной терапии с палбоциклибом, 2,59 в случае комбинированной терапии с эверолимусом и 1,93 в случае монотерапии фулвестрантом. Увеличение QALY при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом составило 0,72. Стоит отметить, что в исследовании А.С. Колбина и соавт. [13] для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов (анализ досье 2014–15 гг.) медиана увеличения QALY составила 0,66.

При анализе базовой (10-летней) модели суммарные средние расходы на одну пациентку составили бы 1,9 млн рублей при монотерапии фулвестрантом, 3,5 млн рублей в случае комбинированной терапии экземестаном и эверолимусом и

5,2 млн рублей в случае комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом.

В рамках анализа чувствительности оценка стоимости химиотерапии с учетом более высокой стоимости терапии мРМЖ с метастазами в кости показала некоторое увеличение общих расходов – до 5,88 млн рублей в случае комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом и 2,5 млн рублей в случае монотерапии фулвестрантом, а также 4,2 млн рублей в случае терапии экземестаном и эверолимусом.

Если использовать модель с горизонтом моделирования до конца жизни пациенток, то стоимость одного дополнительного года качественной жизни (QALY) при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом составила бы 4,8 млн рублей. В исследовании А.С. Колбина и соавт. [13] для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов медиана инкрементного коэффициента полезности затрат составила 2,5 млн рублей за QALY, достигая в одном случае более чем 10 млн рублей за QALY. Аналогичные расчеты для сравнения двух видов комбинированной терапии не проводились ввиду непрямого характера сравнений.

Для объективного рассмотрения вопроса о важности финансирования терапии за счет средств бюджетов разных уровней (путем включения в Перечень ЖНВЛП) необходимо понимать, какому количеству пациенток может потребоваться оцениваемая терапия. В качестве суррогатного показателя количества пациенток, нуждающихся в данной терапии, было взято количество случаев мРМЖ (поскольку предполагалось, что они все, в конце концов, потребуют терапию второй линии). Данные о распространенности рака молочной железы IV стадии были получены следующим образом. Данные об общей численности лиц с вновь выявленным РМЖ были взяты из публикации «Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность)» [14], а данные по удельному весу мРМЖ – из сборника «Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году» [15]. Абсолютное число случаев мРМЖ вычислено путем умножения этих

двух показателей. До 70 % случаев рака молочной железы являются гормон-зависимыми [15, 16]. Анализ данных с 2005 по 2015 г. показал, что в течение последних лет после некоторого снижения в 2005–2011 гг. количество случаев мРМЖ стабилизировалось в пределах 3,7–3,8 тыс. случаев в год. В исследовании PALOMA-3 можно выделить отдельную группу пациенток, имеющих метастатическое поражение печени, данная группа имела некоторые преимущества от терапии с включением палбоциклиба. Метастазы во внутренние органы были отмечены у 59 % пациенток, среди которых поражение печени было выявлено у 37 %, снижение риска прогрессирования заболевания на 53 % было достоверно доказано у группы пациентов с висцеральными метастазами, HR=0,47 (0,34–0,63) [4].

Таким образом, в год в Российской Федерации количество больных мРМЖ, нуждающихся в терапии комбинированной схемой с палбоциклибом, составляет около 4 тыс., а в группе с метастатическим поражением печени, как имеющей наибольшие преимущества от терапии палбоциклибом, их количество не превысит 2,5 тыс. человек. Оценить, как быстро потребности в терапии палбоциклибом достигнут такого числа пациенток, невозможно ввиду отсутствия достаточных для этого данных, кроме того, части пациенток может быть предложена комбинированная терапия с эверолимусом.

Выводы

Комбинированная схема терапии с палбоциклибом по сравнению с монотерапией фулвестрантом позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни женщин с мРМЖ более чем на год, а в годах качественной жизни прирост составляет 0,72 QALY. В целом можно отметить, что применение современных инновационных противоопухолевых препаратов оправдано с позиции доказательной медицины и клинко-экономической эффективности, несмотря на их высокую стоимость, так как позволяют существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, не имеющих других терапевтических возможностей для ее продления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Богин В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Стенина М.Б., Тараканов А.В., Фролов М.Ю. Лекарственные препараты, отпускаемые больным раком молочной железы в рамках программ лекарственного обеспечения населения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (3): 8–18.
2. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016 Apr; 6 (4): 353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.
3. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ.* 2004; 329 (7476): 1233–1236.
4. Mauskopf J.A., Paul J.E., Grant D.M., Stergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13 (3): 277–288.
5. Cao Q., Buskens E., Feenstra T., Jaarsma T., Hillege H., Postmus D. Continuous-Time Semi-Markov Models in Health Economic Decision Making: An Illustrative Example in Heart Failure

Disease Management. *Med Decis Making.* 2016 Jan; 36 (1): 59–71. doi: 10.1177/0272989X15593080.

6. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373 (3): 209–19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.

7. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F.P., Erdkamp F., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013 Oct; 30 (10): 870–84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.

8. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18; 95 (6): 683–90.

9. ООО «ЭКМИ» – справочная служба о наличии лекарств в Санкт-Петербурге и Ленинградской области [Электронный ресурс]. [cited 29.11.2016]. URL: <http://www.acmespb.ru/drug/eksestan>.

10. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I.M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S.T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C.H., Slamon D.J. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016 Jun 28; 18 (1): 67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5.

11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936.

12. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Oncol Pract.* 2016 Jun; 12 (6): 583–7. doi: 10.1200/JOP.2016.012914.

13. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курылев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). *Ремедиум.* 2016; 11: 56–60.

14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017; 250.

15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016; 236.

16. *Metastatic Breast Cancer Alliance*. Metastatic Breast Cancer Landscape Analysis: Research Report October 2014; 132.

17. Франк Г.А., Поддубная И.В., Ягудина Р.И., Борисов Д.А. Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации. *Современная онкология.* 2013; 15 (3): 48.

Поступила 3.04.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плавинский Святослав Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, начальник учебного управления ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: s.plavinskij@gmail.com. SPIN-код: 5660-4661.

Шабалкин Павел Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела перспективного развития и международных научных связей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: p.shabalkin@gmail.com.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THE USE OF PALBOCKLIB, A CYCLINE-DEPENDENT KINASE 4/6 INHIBITOR, IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER. A COST-CONSEQUENCE ANALYSIS

S.L. Pavlinsky¹, P.I. Shabalkin²

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia¹
41, Kirochnaya Street, 191015-Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: s.plavinskij@gmail.com¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia²

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: p.shabalkin@gmail.com²

Abstract

A new generation of aromatase inhibitors and target therapy directed at cycline-dependent kinases 4 and 6 gives a new opportunity to treat metastatic breast cancer. However, the cost of innovative therapy remains high. We present results of the cost-consequence analysis of combination therapy with fulvestrant and palbociclib compared to fulvestrant monotherapy or combination of exemestan and everolimus as a second-line therapy for metastatic breast cancer. It was shown that the combination therapy involving palbociclib increased the length of quality-adjusted life by 191 days and overall survival by almost a year. The use of palbociclib increased the length of quality-adjusted life by 0.06 QALY compared to the combination arm consisting of everolimus. The cumulative 10 year cost per patient was equal to 5.3 million rubles for combination therapy with palbociclib and 3.5 million rubles for combination therapy with everolimus.

Key words: QALY, cost-consequence analysis, inhibitor of cycline-dependent kinases 4/6, inhibitor of mammalian target of rapamycin, metastatic breast cancer.

REFERENCES

1. Avksentieva M.V., Bogin V.I., Derkach E.V., Omelyaninov V.V., Senina M.B., Tarakanov A.V., Frolov M.Y. Medical drugs for patients with breast cancer as part of drug provision programs for the population. *Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2016; 9 (3): 8–18. [in Russian]

2. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016 Apr; 6 (4): 353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.

3. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ.* 2004; 329 (7476): 1233–1236.

4. Mauskopf J.A., Paul J.E., Grant D.M., Stergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13 (3): 277–288

5. Cao Q., Buskens E., Feenstra T., Jaarsma T., Hillege H., Postmus D. Continuous-Time Semi-Markov Models in Health Economic Decision Making: An Illustrative Example in Heart Failure Disease Management. *Med Decis Making.* 2016 Jan; 36 (1): 59–71. doi: 10.1177/0272989X15593080.

6. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-

Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373 (3): 209–19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.

7. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F.P., Erdkamp F., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwahl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013 Oct; 30 (10): 870–84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.

8. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18; 95 (6): 683–90.

9. ООО «ACME» – information service about the availability of medicines in Saint-Petersburg and Leningrad region [Internet]. [cited 29.11.2016]. URL: <http://www.acmespb.ru/drug/eksemetan>. [in Russian]

10. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I.M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S.T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C.H., Slamon D.J. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016 Jun 28; 18 (1): 67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5.

11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936.

12. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Oncol Pract*. 2016 Jun; 12 (6): 583–7. doi: 10.1200/JOP.2016.012914.

13. Kolbin A.S., Maksimkina E.A., Kurylev A.A. The cost of additional efficacy of antitumor drugs (according to restrictive lists). *Remedium*. 2016; 11: 56–60. [in Russian]

14. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2015. Moscow, 2017; 250. [in Russian]

15. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016; 236. [in Russian]

16. *Metastatic Breast Cancer Alliance*. Metastatic Breast Cancer Landscape Analysis: Research Report October 2014; 132.

17. Frank G.A., Poddubnaya I.V., Yagudina R.I., Borisov D.A. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation. *Current Oncology*. 2013; 15 (3): 48.

Received 3.04.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Pavlinisky Svyatoslav L., MD, DSc, Professor, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: s.plavinskij@gmail.com. SPIN-code: 5660-4661.

Shabalkin Pavel I., MD, PhD, Researcher, Department of Perspective Development and International Scientific Relations, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: p.shabalkin@gmail.com.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В. Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-26-31.
For citation: Rakina Yu. Yu., Zavyalova M. V., Krakhmal N. V., Koshel A. P., Afanasyev S. G., Vtorushin S. V. Morphological and expression features of ductal pancreatic adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-26-31.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКСПРЕССИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Ю. Ракина¹, М.В. Завьялова^{2,3}, Н.В. Крахмаль^{2,3}, А.П. Кошель³,
С.Г. Афанасьев², С.В. Вторушин^{2,3}

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Северск, Россия¹

634003, г. Северск, ул. Мира, 4. E-mail: tomichca5055@mail.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: krakhmal@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: krakhmal@mail.ru³

Аннотация

Рак поджелудочной железы является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований. Лишь у относительно небольшого числа пациентов (около 20 %) на момент постановки диагноза новообразование оценивается как резектабельное, но и в этих случаях прогноз заболевания остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5 %. Оценка морфологических особенностей, а также особенностей экспрессии маркеров, определяющих инвазивный потенциал таких новообразований может служить в будущем фундаментальной основой в решении вопросов относительно возможных факторов прогноза при злокачественных опухолях данной локализации. **Цель исследования** – изучить морфологические и иммуногистохимические особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследование включено 84 больных раком поджелудочной железы T1–4N0–2M0–1 стадии, в возрасте от 37 до 83 лет, получившие хирургическое лечение. Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Во всех случаях гистотип опухоли соответствовал протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Проводка материала, изготовление гистологических препаратов, окраска, иммуногистохимическое исследование осуществлялись по стандартной методике. **Результаты и заключение.** Данное исследование позволило определить особенности морфологии опухоли, а также особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с более выраженными инвазивными свойствами опухоли. Результаты данной работы могут быть интересны в плане дальнейшего их сопоставления с параметрами различных форм прогрессирования при раке поджелудочной железы.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, Integrin β 1, Integrin β 3, факторы транскрипции.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований, занимая в мире 13-е место по частоте встречаемости и 6-е место в структуре онкологической смертности. В США и Японии РПЖ входит в лидирующую пятёрку в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. Единственным радикальным методом лечения таких пациентов является хирургическое удаление опухоли, однако лишь у 15–20 % больных на

момент постановки диагноза новообразование оценивают как резектабельное. Однако даже в этом случае прогноз у пациентов с РПЖ остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5 % [1, 3–5]. К значимым прогностическим факторам относят возраст, размер первичной опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие лимфогенных метастазов, а также степень злокачественности (Grade) новообразования [1–3, 6–12].

За последние годы значительно увеличилось количество публикаций, посвященных оценке инвазивных свойств опухоли. Известно, что опухоль, клетки которой обладают высокими инвазивными и миграционными свойствами, в короткие сроки способна к образованию лимфогенных и отдаленных метастазов. В литературе отмечается, что для оценки инвазивных свойств злокачественных новообразований и, возможно, для определения повышенного метастатического потенциала необходимо исследование экспрессии различных маркеров, в том числе сигнальных белков Rac1 и RhoA, интегринов семейства $\beta 1$ и $\beta 3$ (Integrin $\beta 1$, Integrin $\beta 3$), матриксной металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP2 и MMP9), эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR) и т. д. В ткани опухоли рассматривают экспрессию транскрипционных факторов Snail и Twist, которое могут указывать на вероятность эпителиально-мезенхимального перехода, являющегося пусковым элементом для развития и успешной реализации программы метастатического каскада [13–16]. С этой точки зрения изучение морфологии опухоли и особенностей экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами, при раке поджелудочной железы представляется весьма актуальным.

Цель исследования – изучить морфологические и иммуногистохимические особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 84 больных раком поджелудочной железы T1–4N0–2M0–1 стадии в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем – $61,5 \pm 10,0$ лет. Пациенты находились на специализированном лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 г. Большую часть пациентов представляли мужчины – 43 (51 %) человека, средний возраст которых составил $58,6 \pm 9,1$ года. Распространенность опухоли определялась согласно классификации TNM (AJCC, 2010 г.). Чаще выявлялись IV (n=44, 52,5 %) и II (n=18, 21 %) стадии РПЖ, реже диагностировались III (n=7, 8,5 %) и I (n=3, 4 %) стадии.

Проводилось морфологическое исследование операционного или биопсийного материала, удаленного во время радикального или паллиативного вмешательства. Во всех случаях гистотип опухоли соответствовал протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (рекомендации ВОЗ; Женева, 2010). Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эози-

ном. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия) и гистосканера MIRAX MIDI (Carl Zeiss, Германия).

При морфологическом исследовании ткани первичной опухоли в инфильтративном компоненте выделяли железистоподобные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. Железистоподобными считали структуры с просветом, представленные одним рядом относительно мономорфных клеток с нормохромными округлыми ядрами. Трабекулярными называли структуры, представляющие собой либо один ряд мелких относительно мономорфных клеток, либо структуры, состоящие из 2–3 рядов клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой с округлыми нормохромными или гиперхромными ядрами. Солидными считали структуры в виде различных по размеру и форме полей, состоящих или из мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и мономорфными ядрами, или из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами. К дискретным группам клеток относили скопления от 1 до 4 опухолевых клеток, различных по своему строению. В большинстве случаев определялось сочетание разных типов перечисленных структур. В каждом случае подсчитывали количество разных типов структур, которое варьировало от 1 до 4 соответственно. В структурах инфильтративного компонента опухоли определяли наличие такого признака, как краудинг, проявляющегося морфологически в увеличении количества опухолевых клеток в единице объема. Кроме того, в строении вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента определяли наличие ретракции. Ретракцией считали артефициальную «щель» между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающим матриксом. В строении опухоли оценивали выраженность фиброза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитело фирмы «Dako» к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные). Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$). Кроме того, применяли антитела фирмы Abcam Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные 1:100); Anti- β -catenin antibody [E247] ab32572 (кроличьи моноклональные 1:200); Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 (кроличьи моноклональные 1:250); Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 (мышиные моноклональные 1:20); Anti-MMP2 antibody [6E3F8]

ab86607 (мышинные моноклональные 1:200); Anti-Snail antibody (кроличьи поликлональные 1:1600); Anti-Twist antibody [Twist2C1a] – ChIP Grade ab50887 (мышинные моноклональные 1:50). Экспрессию перечисленных маркеров в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли оценивали по следующим параметрам: наличие или отсутствие экспрессии; интенсивность экспрессии; процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$). Обработку полученных данных выполняли с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании чаще (61 %) встречались аденокарциномы умеренной степени дифференцировки в сравнении со случаями с высокой (15 %; $p=0,0000$) и низкой степенью дифференцировки опухоли (24 %; $p=0,0000$). Паренхиматозный компонент новообразований был представлен железистоподобными, трабекулярными, солидными структурами и мелкими группами опухолевых клеток. Наиболее часто в опухолях определялись железистоподобные структуры (88 %), реже – трабекулярные (28 %; $p=0,0000$), солидные структуры (19 %; $p=0,0000$) и дискретные группы опухолевых клеток (28 %; $p=0,0000$). В каждом конкретном случае в паренхиматозном компоненте опухоли чаще наблюдалось сочетание нескольких типов структур (от 1 до 4). Чаще встречались мономорфные опухоли (61 %), представленные исключительно железистоподобными структурами.

Изучение степени выраженности клеточного полиморфизма показало, что чаще выявляются опухоли с умеренно выраженным полиморфизмом клеток (51 %), при этом новообразования со слабой и высокой степенью клеточного полиморфизма встречаются значительно реже (38 %; $p=0,04$ и 11 %; $p=0,0000$ соответственно).

Новообразования поджелудочной железы чаще характеризовались наличием выраженной фиброзной стромы (55 %), реже опухоли имели умеренную (33 %; $p=0,002$) и слабую степень выраженности фиброза (12 %; $p=0,0000$). Изучение выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли показало, что реже встречаются опухоли со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией (10 %) в сравнении со случаями, когда отмечается умеренная (45 %; $p=0,0000$) или резко выраженная инфильтрация (34 %; $p=0,0001$). Феномен краудинга при гистологическом исследовании был выявлен у 19 (22 %) пациентов. Ретракция вокруг паренхиматозных структур опухоли определялась в 12 (14 %) наблюдениях.

В исследовании изучены особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами опухолевой ткани (табл. 1). Отчетливо видно, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значимо чаще наблюдалась в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Позитивная экспрессия интегрин $\beta 1$ в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже, чем в других структурах. Оценка интегрин $\beta 3$, EGFR, транскрипционных факторов Twist и Snail показала, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия данных маркеров чаще определялась и в трабекулярных структурах по сравнению с локализацией экспрессии в железистоподобных и солидных структурах (табл. 1). И, напротив, позитивная экспрессия β -катенина реже встречалась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток по сравнению с другими структурами инфильтративного компонента.

Интенсивность экспрессии интегрин $\beta 1$, определяемая 1–3 балла, была ниже в трабекулярных структурах ($n=13$, $2,3 \pm 0,7$) и в дискретных группах опухолевых клеток ($n=11$, $2,4 \pm 0,6$) при сопоставлении данного показателя в железисто-

Таблица 1

Распределение больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в зависимости от наличия экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента опухоли

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Наличие экспрессии маркеров						
	Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin $\beta 1$	Integrin $\beta 3$	β -катенин	EGFR
Железистоподобные	32/74 (43 %)	34/74 (45 %)	19/73 (26 %)	55/74 (74 %)	20/73 (27 %)	51/74 (69 %)	24/73 (32 %)
Трабекулярные	17/20 (85 %) $p_1=0,0006$ $p_3=0,001$	19/23 (82 %) $p_1=0,001$ $p_3=0,005$	11/18 (61 %) $p_1=0,002$ $p_3=0,004$	13/22 (59 %)	10/21 (47 %) $p_1=0,04$ $p_3=0,03$	10/24 (42 %) $p_1=0,009$ $p_3=0,005$	15/21 (71 %) $p_1=0,0009$ $p_3=0,002$
Солидные	5/16 (31 %)	7/17 (41 %)	2/15 (13 %)	14/16 (87 %)	2/13 (15 %)	15/18 (83 %)	4/17 (23 %)
Дискретные группы клеток	17/22 (77 %) $p_1=0,003$ $p_3=0,003$	20/24 (83 %) $p_1=0,0008$ $p_3=0,004$	15/26 (58 %) $p_1=0,002$ $p_3=0,003$	11/26 (42 %) $p_1=0,003$ $p_3=0,003$	12/26 (46 %) $p_1=0,03$ $p_3=0,03$	8/25 (32 %) $p_1=0,0008$ $p_3=0,001$	17/24 (71 %) $p_1=0,0006$ $p_3=0,002$

Таблица 2

Уровень экспрессии маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Уровень экспрессии маркеров						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin β 1	Integrin β 3	β -катенин	EGFR
Железистоподобные	90,4 $\pm$ 19,0 % (n=32)	94,3 $\pm$ 12,4 % (n=34)	58,3 $\pm$ 25,2 % (n=19)	95,2 $\pm$ 10,8 % (n=55)	96,3 $\pm$ 6,4 % (n=20)	88,2 $\pm$ 18,6 % (n=51)	64,3 $\pm$ 16,4 % (n=24)
Трабекулярные	96,7 $\pm$ 6,7 % (n=17)	96,9 $\pm$ 4,6 % (n=19)	61,1 $\pm$ 29,1 % (n=11)	91,3 $\pm$ 15,6 % (n=13) $p_3=0,04$	99,4 $\pm$ 0,9 % (n=10)	82,5 $\pm$ 21,3 % (n=10)	69,6 $\pm$ 16,5 % (n=15)
Солидные	99,0 $\pm$ 1,0 % (n=5)	96,5 $\pm$ 9,1 % (n=7)	69,0 $\pm$ 33,9 % (n=2)	98,9 $\pm$ 2,9 % (n=14)	93,5 $\pm$ 6,3 % (n=2)	89,9 $\pm$ 16,7 % (n=15)	75,2 $\pm$ 18,7 % (n=4)
Дискретные группы клеток	92,2 $\pm$ 23,0 % (n=17)	95,3 $\pm$ 5,9 % (n=20)	51,1 $\pm$ 30,5 % (n=15)	95,0 $\pm$ 10,9 % (n=11)	94,9 $\pm$ 6,1 % (n=12)	69,6 $\pm$ 26,6 % (n=8) $p_1=0,008$ $p_3=0,01$	58,5 $\pm$ 22,4 % (n=17)

подобных (n=55, 2,8 $\pm$ 0,4) (p=0,0005 и p=0,003 соответственно) и солидных структурах (n=14, 2,9 $\pm$ 0,3) (p=0,003 и p=0,006 соответственно). Интенсивность экспрессии интегрин β 3 была высокой, во всех структурах соответствовала трём баллам и статистически значимо не различалась. Интенсивность экспрессии MMP2, β -катенина, EGFR, а также транскрипционных факторов Snail и Twist не различалась в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли.

Уровень экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представлен в табл. 2. Уровень экспрессии MMP2 во всех структурах был высоким, варьировался в пределах от 92,2 до 99,0 %, не различался в разных структурах паренхиматозного компонента новообразования (табл. 2). Кроме того, в трабекулярных структурах определялась меньшая экспрессия интегрин β 1 при сравнении с локализацией экспрессии данного маркера в солидных структурах. В свою очередь, более низкая экспрессия β -катенина определялась в дискретных группах опухолевых клеток относительно железиноподобных и солидных структур опухоли. При этом уровень экспрессии интегрин β 3, EGFR, маркеров Snail и Twist в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли значимо не различался (табл. 2).

Изучение пролиферативной активности опухоли показало, что уровень экспрессии Ki67 выше в трабекулярных структурах (n=22, 17,1 $\pm$ 6,6 %) по сравнению с таковым в железиноподобных (n=75, 11,2 $\pm$ 7,8 %; p=0,0009) и солидных структурах (n=19, 10,8 $\pm$ 8,7 %; p=0,006) паренхиматозного

компонента. Более высокий уровень пролиферативной активности отмечался в дискретных группах клеток (n=24, 19,4 $\pm$ 7,8) по сравнению с железиноподобными (p=0,000) и солидными структурами (p=0,0007).

Таким образом, установлено, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется морфологической неоднородностью, однако чаще инфильтративный компонент опухоли представлен исключительно железиноподобными структурами и имеет мономорфное строение, чаще в новообразованиях отмечается умеренная степень дифференцировки, а в строме преобладает выраженный фиброз с явлениями умеренной или резко выраженной воспалительной инфильтрации. Исследование определило и гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным ростом. Отмечено, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значимо чаще регистрируется в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Экспрессия интегрин β 1 в дискретных группах опухолевых клеток значимо реже была позитивной по сравнению с другими структурами паренхимы опухоли. Оценка таких маркеров, как EGFR, интегринов семейства β 3, транскрипционных факторов Twist и Snail выявила, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия перечисленных молекул чаще определяется и в трабекулярных структурах по сравнению с железиноподобными и солидными структурами. Противоположная картина была отмечена относительно экспрессии β -катенина, реже она определялась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A., Miura K., Nishio K., Hirakawa T., Ohira M., Hirakawa K. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.

2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.

3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112 (2): 243–9.

4. Gerry J.M., Poultides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1816–1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.

5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Feb; 15 (2): 141–150.
6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T., Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2009 Jul; 13 (7): 1337–44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.
7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of meta-static/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. Pancreas. 2006 Oct; 33 (3): 240–5.
8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg. 2007 Mar; 11 (3): 350–6.
9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. Ann Surg. 2003 Jan; 237 (1): 74–85.
10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R., Gullerud R.E., Donohue J.H., Nagorney D.M., Farnell M.B. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg. 2008 Mar; 247 (3): 456–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization. 2010; 417.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002; 312.
13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M., Bulfamante S., Chapelle J., Di Modugno F., Defilippi P., Nisticò P., Cappello P., Riganti C., Leporatti S., Novelli F. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. J Hematol Oncol. 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.
14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. BMC Cancer. 2016 Nov 24; 16 (1): 917.
15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. Acta Naturae. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
16. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. Cancer Lett. 2016 Oct 10; 381 (1): 252–8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Поступила 26.04.17
Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ракина Юлия Юрьевна, врач-хирург хирургического отделения № 3 Медицинского центра № 2, Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России (г. Северск, Россия). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: petrovichi001@mail.ru. SPIN-код: 3403-0894.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MORPHOLOGICAL AND EXPRESSION FEATURES OF DUCTAL PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Yu.Yu. Rakina¹, M.V. Zavyalova^{2,3}, N.V. Krakhmal^{2,3}, A.P. Koshel², S.G. Afanasyev³, S.V. Vtorushin^{2,3}

Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Tomsk region, Russia¹

4, Mira Str., 634003-Seversk, Tomsk region, Russia. E-mail: tomichca5055@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru³

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most unfavorable malignancies. Approximately 20 % of patients with pancreatic cancer have resectable disease at the time of diagnosis, however the prognosis of the disease in these patients remains poor, and the overall 5-year survival rate is only 5 %. The evaluation of morphological features, as well as features of the expression of markers that determine the invasive potential of such neoplasms, can serve in the future as a fundamental basis in solving problems concerning prognostic factors in pancreatic cancer. **The purpose of the study** was to evaluate morphological and immunohistochemical features of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Material and methods.** The study included 84 patients with stage T1–4N0–2M0–1 pancreatic cancer. The age range was from 37 to 83 years. Surgery was the main treatment option. Morphological examination of surgical specimens showed that the tumor histotype corresponded to pancreatic ductal adenocarcinoma. The preparation of histological specimens and immunohistochemical staining were carried out according to standard procedures. **Results and conclusion.** This study allowed us to determine the features of tumor morphology, as well as the features of expression of markers associated with more pronounced invasive properties of the tumor. The results of this study may be of interest in terms of their further comparison with the parameters of various forms of progression in pancreatic cancer.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma, invasion, MMP2, Integrin β 1, Integrin β 3, transcription factors.

REFERENCES

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A., Miura K., Nishio K., Hirakawa T., Ohira M., Hirakawa K. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112 (2): 243–9.
4. Gerry J.M., Poultides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1816–1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.
5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Feb; 15 (2): 141–150.
6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T., Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul; 13 (7): 1337–44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.
7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006 Oct; 33 (3): 240–5.
8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007 Mar; 11 (3): 350–6.
9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003 Jan; 237 (1): 74–85.
10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R., Gullerud R.E., Donohue J.H., Nagorney D.M., Farnell M.B. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* 2008 Mar; 247 (3): 456–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization. 2010; 417.
12. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software. Moscow, 2002; 312. [in Russian]
13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M., Bulfamante S., Chapelle J., Di Modugno F., Defilippi P., Nisticò P., Cappello P., Riganti C., Leporatti S., Novelli F. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.
14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. *BMC Cancer.* 2016 Nov 24; 16 (1): 917.
15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmutter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae.* 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
16. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett.* 2016 Oct 10; 381 (1): 252–8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Received 26.04.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Rakina Yulia Yu., MD, Surgery Department, Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency (Seversk, Russia). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Zavyalova Marina V., MD, Professor, Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN code: 1229-0323.

Krakhmal Nadezhda V., MD, PhD, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Department of Pathological Anatomy and Cytology (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Koshel Andrey P., MD, Professor, Head of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: petrovichio01@mail.ru. SPIN-code: 3403-0894.

Afanasyev Sergey G., MD, DSc., Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Vtorushin Sergey V., MD, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-32-41

УДК: 616.34-006.6-073

Для цитирования: Кручинина М.В., Прудникова Я.И., Курилович С.А., Громов А.А., Кручинин В.Н., Атучин В.В., Наумова О.В., Спесивцев Е.В., Володин В.А., Пельтек С.Е., Шувалов Г.В., Генералов В.М. Возможности эллипсометрии, РАМАН-спектроскопии, КНИ-нанопроволочного биосенсора в диагностике колоректального рака. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 32–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-32-41.

For citation: Kruchinina M.V., Prudnikova Ya.I., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Kruchinin V.N., Atuchin V.V., Naumova O.V., Spesivtsev E.V., Volodin V.A., Peltek S.E., Shuvalov G.V., Generalov V.M. Ellipsometry, RAMAN spectroscopy and SOL- nanowire biosensor in diagnosis of colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 32–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-32-41.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЛИПСОМЕТРИИ, РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ, КНИ-НАНОПРОВОЛОЧНОГО БИОСЕНСОРА В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**М.В. Кручинина^{1,5}, Я.И. Прудникова¹, С.А. Курилович¹, А.А. Громов¹,
В.Н. Кручинин², В.В. Атучин^{2,4}, О.В. Наумова², Е.В. Спесивцев²,
В.А. Володин^{2,4}, С.Е. Пельтек³, Г.В. Шувалов⁵, В.М. Генералов⁶**

ФГБУН «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия¹

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: kruchmargo@yandex.ru¹

ФГБУН «Институт физики полупроводников» СО РАН, г. Новосибирск, Россия²

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 13²

ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, г. Новосибирск, Россия³

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10³

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия⁴

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2⁴

ФГУП «Сибирский научно-исследовательский институт метрологии», г. Новосибирск, Россия⁵

630004, г. Новосибирск-4, пр. Димитрова, 4⁵

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия⁶

630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово⁶

Аннотация

С помощью спектральной эллипсометрии вблизи условий наблюдения поверхностного плазмонного резонанса (ППР) экспериментально установлены различия констант скоростей специфических взаимодействий опухолевой М2-пируваткиназы (Tumor M2-PK) сыворотки крови (СК) пациентов с колоректальным раком (КРР) разных стадий и с различной локализацией метастазов с высокоспецифичными моноклональными антителами, нанесенными слоями на поверхности биочипов (AUC 0,89). Методом сканирующей эллипсометрии обнаружено значимое увеличение эффективной толщины покрытия биомолекул в результате специфического взаимодействия «антиген–антитело» в группе пациентов с вне- и печеночными метастазами по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001–0,042$). Специфичность взаимодействия подтверждена методом флуоресцентной оптической спектрометрии. В спектрах комбинационного рассеяния света (Raman) образцов СК выявлены различия в интенсивности пиков в области 1005–1520 см⁻¹ в тех же группах пациентов ($p < 0,0001–0,05$), с предсказательной точностью метода 90 % для ранних стадий развития заболевания. Проведены пилотные эксперименты с КНИ (кремний на изоляторе) – нанопроволочным биосенсором для индикации специфических белков (на примере Tumor M2-PK), – которые продемонстрировали высокую чувствительность ($10^{-13}–10^{-15}$ М) и специфичность в определении антигенов в образцах СК пациентов с КРР. Полученные результаты перспективны для разработки методов ранней диагностики КРР, выявления метастазов различных локализаций и рецидивов заболевания.

Ключевые слова: диагностика, колоректальный рак, эллипсометрия, флуоресцентная оптическая спектрометрия, поверхностный плазмонный резонанс, Raman-спектроскопия, КНИ-нанопроволочный биосенсор, опухолевая М2 пируваткиназа.

В мире рак толстой кишки занимает четвертое место среди наиболее часто выявляемых опухолей [1]. В настоящее время предоперационное определение стадий у пациентов с колоректальным раком (КРР) включает радиографические исследования, в том числе компьютерную томографию [2]. Гистологическое исследование хирургических образцов зачастую приводит к изменению первоначально установленной стадии. В частности, во время операции определяются глубина опухолевой инвазии и вовлеченность лимфатических узлов. Однако occultные метастазы могут быть пропущены современными методами диагностики. В послеоперационном периоде проводится мониторинг пациентов для выявления признаков прогрессирования заболевания, поскольку раннее выявление рецидива и/или отдаленных метастазов улучшает прогноз и эффективность лечения [3].

Руководство American Society of Clinical Oncology [4] рекомендует проведение ежегодного исследования с помощью компьютерной томографии, а также определение раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови (РЭА) каждые 3 мес после радикальной операции при КРР II–III стадии в течение не менее 3 лет, если пациент может являться кандидатом на хирургическое вмешательство или химиотерапию при развитии метастатической болезни [5–7].

Таким образом, биомаркеры, которые облегчают обнаружение occultных метастазов до или после операции, будут улучшать уточняющую диагностику КРР, что потенциально влияет на тактику лечения. Пируваткиназа Тумог М2-РК является веществом, которое при определенном содержании в организме свидетельствует о наличии новообразований [8]. В нормальных клетках она находится в нескольких формах: L, R, M1, M2, – которые соответственно локализуются в почках и печени, эритроцитах, мозге и мышцах, легких. Они обладают высокой специфичностью.

Цель исследования – определить возможности современных высокочувствительных неинвазивных физико-химических методов в диагностике колоректального рака у пациентов с различной локализацией метастазов. Для этого с помощью методов спектральной эллипсометрии вблизи наблюдения поверхностного плазмонного резонанса, флуоресцентной оптической спектроскопии, Раман-спектроскопии и КНИ-нанопроволочного (кремний на изоляторе) биосенсора проведена детекция опухолевой М2-пируваткиназы (Тумог М2-РК) сыворотки крови пациентов с помощью высокоспецифичных моноклональных антител, выступающих в качестве зонда к детектируемому белковому маркеру.

В настоящем исследовании использована сыворотка крови пациентов, поскольку появились исследования [9], показывающие недостаточную эффективность исследования опухолевой пируваткиназы кала.

Материал и методы

В исследование включены 68 человек: 19 условно здоровых лиц (средний возраст – 53 ± 8 лет) без онкологической патологии и заболеваний внутренних органов и 49 пациентов (средний возраст – 52 ± 9 лет, 22 женщины, 27 мужчин) с КРР различных локализаций: поперечно-ободочная кишка ($n=3$), нисходящие отделы толстой кишки ($n=3$), сигмовидная кишка ($n=9$), ректо-сигмоидный переход ($n=6$), прямая кишка ($n=22$), первично-множественные опухоли толстой кишки ($n=6$). Гистологически у всех пациентов верифицирована аденокарцинома различной степени дифференцирования. Диагноз был установлен на основе комплексного клинико-инструментального обследования (УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография, колоноскопия, гистологические исследования) в условиях онкологического стационара.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от распространенности опухоли:

- 1-я группа: 15 пациентов с местнораспространенным КРР (у 7 – II стадия, у 8 – III стадия заболевания);

- 2-я группа: 18 больных КРР IV стадии с метастазами только в печень (у 12 – одиночные метастазы, у 6 – множественные, диаметром от 16 до 92 мм);

- 3-я группа: 16 пациентов КРР IV стадии с внепеченочными метастазами (надключичные лимфоузлы, легкие, кости, головной мозг).

Адьювантная полихимиотерапия в течение 3 мес была проведена в первой группе 3 (20 %) пациентам, во второй – 6 (33 %), в третьей – 11 (69 %) больным.

Использовалась сыворотка крови обследуемых, полученная центрифугированием цельной крови, взятой натощак, со скоростью 2000 об/мин в течение 20 мин. Для дальнейших исследований сыворотка крови при необходимости разбавлялась фосфатным буфером.

Иммобилизацию антител Anti-PKM2 antibody [EPR10138(B)] (Abcam RabMab, USA) осуществляли на предварительно обработанные карбонилдимидазолом поверхности кремния (сканирующая эллипсометрия, КНИ-биосенсор) и золота (~40 нм, нанесенного тонким слоем на кремний, ППР-исследования), согласно методике, описанной в работе [10]. Разработана и апробирована методика детекции биологических макромолекул малой концентрации с помощью спектрального эллипсометрического ППР-комплекса «Эллипс-СПЭК» (ИФП СО РАН) [11].

Параллельно исследованию методом спектральной эллипсометрии реакцию опухолевой М2 пируваткиназы в сыворотках крови здоровых людей и больных с колоректальным раком с высокоспецифичными моноклональными антителами проводили на поверхности сенсорных чипов GLC

при помощи прибора ProteOn XPR36 (BioRad), принцип действия которого также основан на эффекте ППР. Исследовано связывание сыворотки, разведенной в PBST в 10, 50, 250, 1250 и 6250 раз. Для скрининга были выбраны концентрации 1/50 и 1/250, при которых наиболее четко выявляются различия между образцами.

С помощью сканирующего эллипсометра высокого разрешения «Микроскан» (ИФП СО РАН) [12] был исследован отклик поверхности кремниевых пластин, на которые предварительно были нанесены моноклональные антитела к Tumor M2-PK в реакции взаимодействия сыворотки крови пациентов с КРР и здоровых лиц. Считывание эллипсометрических углов ψ и α осуществлялось в центральных областях кремниевых пластин $15 \times 15 \text{ мм}^2$ с шагом по осям «х» и «у» 0,1 мм. Угол падения луча света на образец составлял 60° . С помощью программного обеспечения прибора (пакет «AnResG») проводили статистическую обработку и систематизирование результатов измерений в целях очищения от случайного шума и выделения полезной информации в виде конечных значений концентрации биомолекул на поверхности биочипа.

Специфичность взаимодействия Tumor M2-PK сыворотки крови с высокоспецифичными моноклональными антителами подтверждена методом флуоресцентной оптической спектроскопии. Флуоресцентный анализ осуществлялся на сканере «ScanArray Express 2.0» фирмы «PerkinElmer Life Sciences» (США) при длине волны возбуждающего лазера, равной 543 нм. Изображение анализировали с использованием программы «ScanArray Express», входящей в математическое обеспечение сканера. На модельном чипе содержались зонды к опухолевой M2-PK – меченые высокоспецифичные моноклональные антитела к M2-PK, а также октагидрат, содержащий флуоресцентный краситель TAMRA, используемый в качестве стандарта [13, 14].

Для проведения пилотных экспериментов с КНИ-нанопроволочным биосенсором [15, 16] использован полевой транзистор КНИ, основу которого составляет сенсорный элемент, на поверхность которого предварительно иммобилизовали зонды – высокоспецифичные моноклональные

антитела к Tumor M2-PK. Растворы сывороток крови здоровых обследуемых и больных КРР тестировались в различных разведениях (от 10^{-3} до 10^{-15} М).

Спектры комбинационного рассеяния света жидких сывороток крови пациентов записывались с помощью спектрометра с тройным монохроматором T64000 (Horiba Jobin Yvon, France) при комнатной температуре. Для возбуждения использовалась линия Ar^+ лазера с длиной волны 514,5 нм, спектральное разрешение составляло $1,5 \text{ см}^{-1}$. В качестве детектора использовалась кремниевая матрица фотоприемников, охлаждаемая жидким азотом. Применялась приставка для микроскопических исследований комбинационного рассеяния света. Мощность лазерного пучка, доходящего до образца, составляла 2–3 мВт (размер пятна 5–6 мкм).

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы методом сканирующей эллипсометрии установлено значимое увеличение эффективной толщины покрытия биомолекул в результате специфического взаимодействия «антиген–антитело» в группах пациентов с КРР в отличие от группы здоровых лиц (рис. 1) ($p < 0,001$ – $0,042$). Толщина слоя заметно увеличивается при местнораспространенном КРР, далее – при наличии метастазов в печень, достигая максимальных значений при наличии внепеченочных метастазов (табл. 1).

Поскольку метод эллипсометрии имеет особенность, связанную с параллельной детекцией примесей, способных к неспецифической сорбции на поверхности, для подтверждения наличия специфического взаимодействия была использована флуоресцентная оптическая спектроскопия. На рис. 2 приведены результаты сканирования участков поверхности со спотами, при этом участки с более высокой интенсивностью свечения светлее других – строки 1 и 6, соответствующие флуоресцентному маркеру 5-TAMRA-TTTTTTTT-3 (контроль), а также строка 2, отражающая результат добавления сыворотки здоровых лиц, в ходе которого сохраняется высокая концентрация флуоресцентного маркера. Интенсивность флуоресценции снижалась в строке 3 (сыворотка пациентов с местнораспространенным КРР), резко уменьшалась в строке

Таблица 1

Средние значения эффективной толщины сканограмм в результате взаимодействия Tu M2-PK сыворотки крови с высокоспецифичными моноклональными антителами

Группы обследованных	Среднее значение эффективной толщины слоя, нм	От группы сравнения	p	
			От 1 группы	От 2 группы
Здоровые лица (группа сравнения)	$5,73 \pm 0,63$	–	–	–
Местнораспространенный КРР (1-я группа)	$8,98 \pm 0,26$	0,042	–	–
Больные КРР с метастазами в печень (2-я группа)	$11,63 \pm 0,37$	0,015	0,029	–
Больные КРР с внепеченочными метастазами (3-я группа)	$26,49 \pm 0,48$	0,001	0,001	0,002

4 (сыворотка пациентов с КРР с метастазами в печень) и практически не выявлялась у пациентов с КРР с внепеченочными метастазами (строка 5). Гистограмма значений относительной интенсивности флуоресценции представлена на рис. 3.

Следует отметить, что флуоресцентная спектрометрия фиксирует только те биомолекулы, которые помечены флуоресцентной меткой, причем интенсивность флуоресцентного сигнала пропорциональна содержанию (концентрации) этих фрагментов и обратно пропорциональна уровню специфического взаимодействия типа «антиген–антитело», при котором «метки экранируются». Полученные результаты свидетельствуют о нарастающих концентрациях опухолевой М2 пируваткиназы от группы больных с местнораспространенным КРР до пациентов с внепеченочными метастазами. Таким образом, методом флуоресцентной оптической спектрометрии был подтвержден факт наличия специфического взаимодействия Tu M2-РК сыворотки крови с высокоспецифичными моноклональными антете-

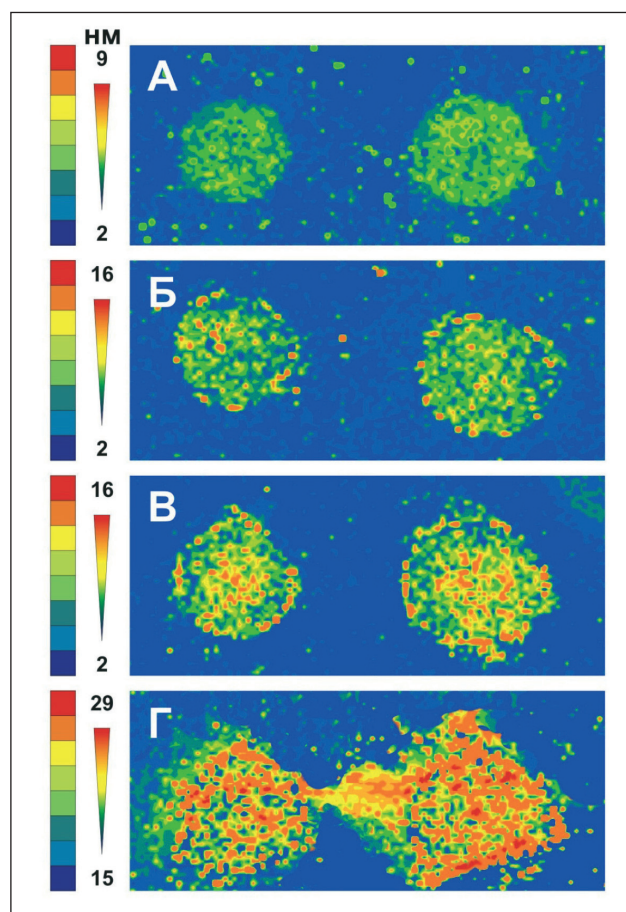


Рис. 1. Сканогаммы (зависимости эффективной толщины поверхности пленок, полученные с помощью «Микроскана» в результате специфического взаимодействия антигенов сыворотки крови с Tu M2-РК: А – у здоровых обследуемых; Б – у пациентов с местнораспространенным КРР; В – с метастазами в печень; Г – с внепеченочными метастазами. Слева показаны значения эффективной толщины слоя

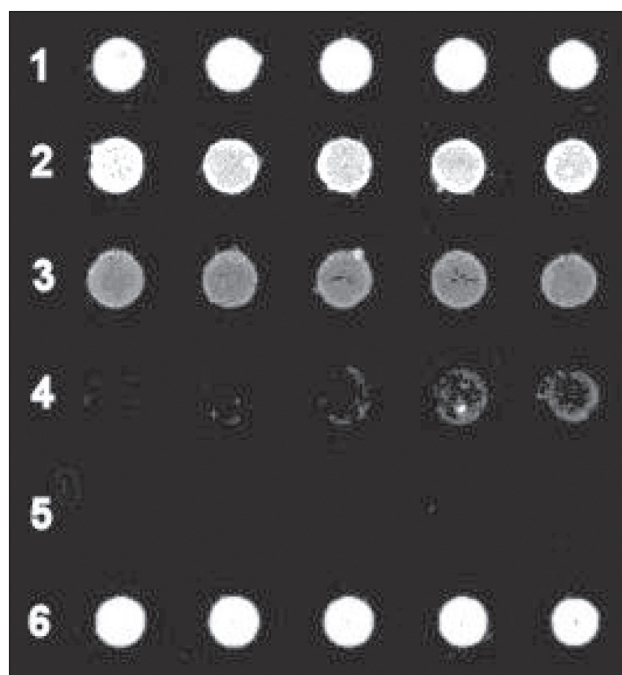


Рис. 2. Эффективная толщина сканирования биочипа после взаимодействия Tu M2-РК сыворотки крови с мечеными высокоспецифичными моноклональными антителами к Tu M2-РК (флуоресцентная спектрометрия, сканер «ScanArray Express 2.0»). Цифрами на рисунке обозначены: 1, 6 – флуоресцентный маркер 5-TAMRA-ТТТТТТТТ-3 (контроль); взаимодействие с зондом сыворотки; 2 – у здоровых лиц; 3 – у больных с местнораспространенным КРР; 4 – у больных с метастазами в печень; 5 – у больных с внепеченочными метастазами

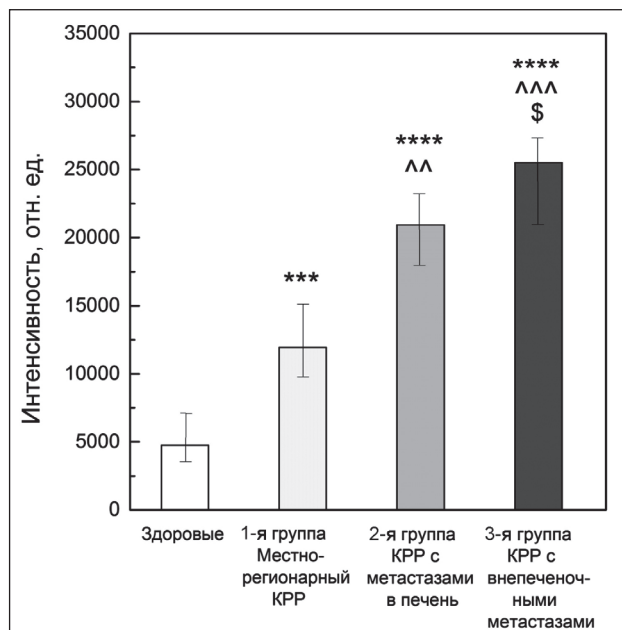


Рис. 3. Гистограмма средних значений относительной интенсивности флуоресценции в группах. Примечание: значимость различий:

* – от группы сравнения (** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$);
^ – от 1-й группы (^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,0001$);
\$ – от 2-й группы ($p < 0,05$)

лами, причем полученные данные сопоставимы с таковыми, полученными методом сканирующей эллипсометрии (в нем эффективная толщина слоя пропорциональна общему количеству иммобилизованных молекул). При этом метод эллипсометрии при высокой чувствительности не требует предварительной модификации образца (использование флуоресцентных меток).

На рис. 4 представлена кинетика взаимодействия Tumor M2-РК в сыворотках крови пациентов в исследуемых группах с высокоспецифичными моноклональными антителами методом спектральной эллипсометрии вблизи условий наблюдения ППР.

Средний уровень сывороточной Tu M2-РК, определенной в группе здоровых обследуемых, составил $11,6 \pm 4,5$ RU (1 RU ~ 1 пг белка) и не зависел от пола ($p=0,51$) и возраста ($p=0,61$), что согласуется с данными ряда исследований [17, 18]. Средний сывороточный уровень Tu M2-РК среди пациентов с местнораспространенным КРР (1-я группа) оказался равным $77,4 \pm 5,8$; среди больных с КРР с метастазами в печень (2-я группа) – $192,5 \pm 12,8$; у больных с внепеченочными метастазами (3-я группа) – $284,2 \pm 14,6$ ($p < 0,0001-0,05$), отличаясь в ~ 6–23 раза от такового в группе здоровых. С. Tonus et al. также выявили корреляции уровня фекальной Tu M2-РК со стадией заболевания согласно классификациям TNM и Duke's [19].

Низкие уровни сывороточной Tu M2-РК среди здоровых обследуемых и отсутствие выраженных вариаций значений в связи с полом и возрастом обусловлены связью данного фермента с опухолевым метаболизмом [20]. Полученные ассоциации сывороточного уровня Tu M2-РК со стадией за-

болевания согласно классификациям TMN Duke's подтверждаются рядом клинических исследований [21, 22].

Диагностическая чувствительность определения сывороточного уровня Tu M2-РК для выявления различия случаев КРР от здоровых лиц составила 100 %, что сопоставимо с данными W. Meng et al. (2012) [18]. Это значительно выше, чем при использовании колоноскопии, исследовании кала на скрытую кровь и определении фекальной опухолевой M2 пируваткиназы [23, 24]. В случае, когда cut-off уровень сывороточной Tu M2-РК составлял $11,6 \pm 4,5$ RU, не было пропущено ни одного случая пациентов с КРР и можно было бы избежать 43,4 % проведенных колоноскопий. Диагностическая чувствительность для всех случаев колоректальных поражений возрастала при снижении cut-off уровня сывороточной Tu M2-РК.

Таким образом, полученные с помощью спектрального эллипсометрического ППР-комплекса «Эллипс-СПЭК» данные свидетельствуют о перспективности предложенного подхода для диагностики ранних стадий КРР; данные оказались сопоставимы с результатами, измеренными на приборе ProteOn XPR36 (BioRad, USA), не уступали им по чувствительности ($\sim 10^{-11}-10^{-12}$ М) и точности при существенно более низкой стоимости аппаратуры [11].

Вместе с тем отмечены возможности оптических методов в определении метастазов различных локализаций. При проведении ROC-анализа по выявлению метастазов при КРР величина AUC для сывороточной Tu M2-РК составила 0,89 (0,84; 0,94), 95 % доверительный интервал (рис. 5). Пред-

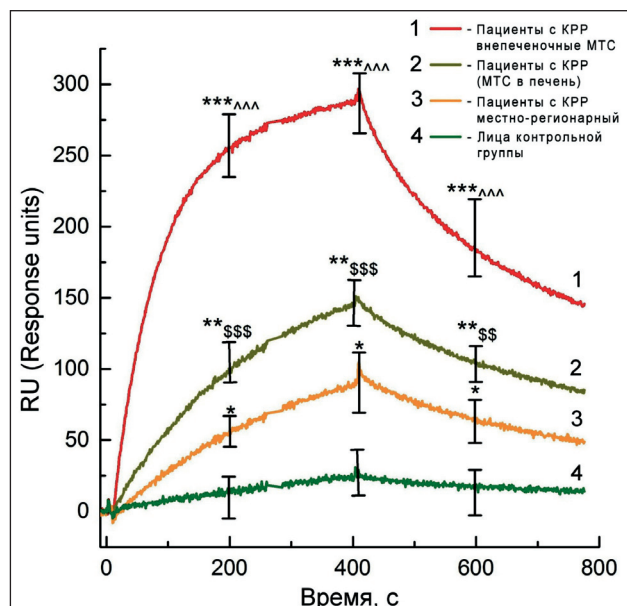


Рис. 4. Сенсограммы связывания и распада комплексов при взаимодействии антигенов сыворотки крови и высокоспецифичных моноклональных антител к Tumor M2-РК у пациентов с КРР и лиц группы сравнения при разбавлении сыворотки крови 1:250

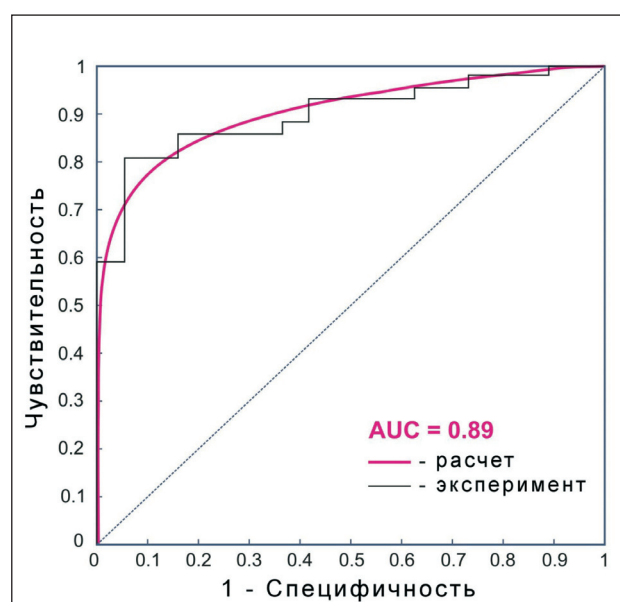


Рис. 5. ROC-кривая для уровней сывороточной Tu M2-РК в дифференцировании больных КРР с метастазами

Таблица 2

Площадь пиков комбинационного рассеяния света у больных с КРР с различной локализацией метастазов и в группе сравнения

Положение пика, см ⁻¹	Площадь пика, усл. ед.			
	Здоровые лица (группа сравнения)	Местнораспространенный КРР (1 группа)	Больные КРР с метастазами в печень (2 группа)	Больные КРР с внепеченочными метастазами (3 группа)
1005	990 ± 84	557 ± 103*	387 ± 90***^	129 ± 78***^^^\$\$
1157	2570 ± 301	2004 ± 264*	908 ± 115***^	712 ± 132***^^^\$\$
1520	3258 ± 190	2404 ± 162**	714 ± 135***^^	474 ± 108***^^^\$\$

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми лицами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,0001$; статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой: ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,02$, ^^ – $p < 0,0001$; статистическая значимость различий по сравнению со 2-й группой: \$ – $p < 0,05$, \$\$ – $p < 0,01$.

сказательная точность использования данного метода составила 85, 90, 94, 96 % сыворотки здоровых лиц, пациентов с местнораспространенным КРР, КРР с метастазами только в печень, КРР с внепеченочными метастазами соответственно.

Различная интенсивность пиков спектров комбинационного рассеяния света в определенной степени отражает существующие различия в интегральных метаболомических профилях сывороток крови пациентов с КРР [25]. Площади пиков (1005–1520 см⁻¹) Раман-спектров оказались достоверно ниже у больных КРР по сравнению со здоровыми ($p < 0,0001$ –0,05) (табл. 2, рис. 6), коррелируя со стадией процесса ($r = -0,68$, $p < 0,001$) и наличием метастазов ($r = -0,57$, $p < 0,003$). Метаболомический профиль изменяется в зависимости от места локализации опухоли, и ответ хозяина на опухоль может меняться при метастазировании [26]. Метастатическая болезнь биологически отлична от рака, не выходящего за пределы органа. Многие другие агрессивные опухоли провоцируют более (или менее) бурный ответ хозяина [27], который может также отличаться из-за локального воздействия опухоли. Например, опухоль может оказывать множество паракринных эффектов на микроокружение, кроме того, метаболические или

воспалительные ответы окружающих нормальных тканей могут отличаться при локализации метастазов в печени и в других местах [28].

Следующим этапом исследования, направленным на повышение чувствительности выявления биомолекул в ультрамалых концентрациях, были пилотные эксперименты с КНИ-нанопроволочным биосенсором [15, 16]. Среди различного вида сенсорных устройств [29], разработанных в последнее время на основе нанотехнологий, наиболее перспективными считаются электронные детекторы, где в качестве сенсорных элементов (преобразователей) используются кремниевые нанопроволочные транзисторы, поскольку эти приборы удовлетворяют сразу следующей совокупности требований:

- отсутствие маркеров («label-free» детекция);
- высокая чувствительность (в пределе – одна частица на сенсорный элемент);
- измерения в реальном масштабе времени;
- мультиплицирование сенсорных элементов (обеспечивает детекцию разных маркеров на разных сенсорных элементах в одном биочипе по одной пробе биожидкости человека);
- совместимость с КМОП-технологией (обеспечивает возможность организации промышленного производства приборов для широкого круга пользователей без требований их специальной подготовки).

Принцип действия таких сенсоров основан на полевом эффекте – изменении концентрации носителей заряда в приповерхностном слое полупроводника под воздействием внешнего электрического поля. Изменение концентрации носителей заряда в полупроводнике приводит к изменению его проводимости, что и фиксируется в режиме реального времени при адсорбции целевых частиц на поверхность сенсорного элемента [15, 16]. В исследованиях G.-J. Zhang et al. (2012), F. Yang et al. (2014) представлены результаты использования КНИ-нанопроволочных биосенсоров в целях диагностики ряда патологий [30, 31] с акцентом на межмолекулярные взаимодействия, в которых в качестве тестируемого аналита использованы специфические антигены.

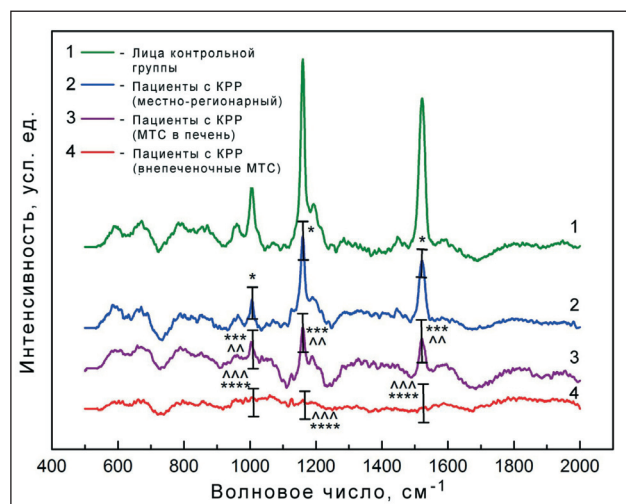


Рис. 6. Спектры комбинационного рассеяния света жидких сывороток крови больных КРР и лиц группы сравнения

В настоящем пилотном исследовании протестирована сыворотка (представляющая собой сложную смесь органических соединений, антигенов) здоровых людей и пациентов с КРР, что является важным аспектом в разработке данного подхода диагностики. Для придания сенсору специфичности выявления определенных биомолекулярных маркеров (Tu M2-РК) в образце на поверхность кремниевых сенсорных элементов ковалентно иммобилизовали высокоспецифичные моноклональные антитела к Tu M2-РК, выступающие в качестве зонда к детектируемому белковому маркеру. Тестировались растворы сывороток крови здоровых и больных с колоректальным раком, при этом оптимизированы условия подготовки поверхности сенсоров для воспроизводимого получения результатов с максимальным откликом [32].

Рис. 5а демонстрирует временную зависимость тока сенсорного элемента, измеренную в буферном растворе и в растворах сывороток крови обследуемых. Стационарные значения тока в растворах сывороток меньше, чем в чистом буфере PBS ($p < 0,05$). Это означает увеличение отрицательного заряда на поверхности сенсора. Относительные изменения тока (отклик сенсора) на неспецифическое взаимодействие (~33%, N1) достоверно меньше, чем на специфическое (52–56 %, N2) ($p < 0,001$). Отклик сенсора увеличивается при увеличении концентрации аналита (Tu M2-РК, N2) в растворе ($p < 0,01$).

Для сравнения представлен отклик сенсора на сыворотку крови здорового человека (~const) в широком 10^{-15} – 10^{-3} М диапазоне концентраций сыворотки в буфере PBS (рис. 5б). Отклик сенсора на неспецифическое взаимодействие остается практически неизменным в диапазоне концентраций 10^{-15} – 10^{-3} М сыворотки в PBS ($p = 0,78$).

Таким образом, данные этого пилотного исследования демонстрируют возможность экспресс-анализа сыворотки крови, высокие чувствительность (~ 10^{-13} – 10^{-15} М) и специфичность,

перспективность дальнейших исследований в области диагностики онкологических заболеваний, в том числе на ранних стадиях. Эти данные согласуются с результатами, полученными при выявлении раково-эмбрионального антигена, простатического специфического антигена [30].

Заключение

Методом сканирующей эллипсометрии установлено значимое увеличение эффективной толщины покрытия биомолекул в результате специфического взаимодействия «антиген–антитело» в группе пациентов с вне- и печеночными метастазами по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$ – $0,042$). Специфичность взаимодействия подтверждена методом флуоресцентной оптической спектроскопии. С помощью спектрального эллипсометрического ППР-комплекса «Эллипс-СПЭК» (ИФП СО РАН, Россия) с подтверждением результатов на ProteOn XPR36 (BioRad, USA) экспериментально установлены различия констант скоростей специфических взаимодействий моноклональных высокоспецифических антител к опухолевой M2-пируваткиназе (Tumor M2-РК) на поверхности биочипов сыворотки крови пациентов с колоректальным раком разных стадий и с различной локализацией метастазов (AUC 0,89).

Методом спектроскопии комбинационного рассеяния света (Raman) сыворотки крови выявлены различия в интенсивности пиков в области 1005 – 1520 см $^{-1}$ в тех же группах пациентов ($p < 0,0001$ – $0,05$) с предсказательной точностью метода 90 % для ранних стадий заболевания.

Проведены пилотные эксперименты с КНИ-нанопроволочным биосенсором для индикации специфических белков (на примере Tumor M2-РК), которые продемонстрировали высокую чувствительность (10^{-13} – 10^{-15} М) и специфичность в определении антигенов в сыворотке крови больных КРР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug; 59 (4): 225–49. doi: 10.3322/caac.20006.
2. Cai S.R., Zhang S.Z., Zhu H.H., Huang Y.Q., Li Q.R., Ma X.Y., Yao K.Y., Zheng S. Performance of a colorectal cancer screening protocol in an economically and medically underserved population. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Oct; 4 (10): 1572–9. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0377.
3. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., Curley S.A., Loyer E.M., Muratore A., Mentha G., Capussotti L., Vauthey J.N. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005; 241: 715–22. doi: 10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d.
4. Meyerhardt J.A., Mangu P.B., Flynn P.J., Corde L., Loprinzi C.L., Minsky B.D., Petrelli N.J., Ryan K., Schrag D.H., Wong S.L., Benson A.B. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 10; 31 (35): 4465–70. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
5. Bathe O.F., Ernst S., Sutherland F.R., Dixon E., Butts C., Bigam D., Holland D., Porter G.A., Koppel J., Dowden S. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. *BMC Cancer.* 2009; 9: 156–67. doi:10.1186/1471-2407-9-156.
6. Pawlik T.M., Schulick R.D., Choti M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008; 13: 51–64. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0142.
7. Shah S.A., Bromberg R., Coates A., Rempel E., Simunovic M., Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg.* 2007; 205: 676–83. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.283.
8. Wild N., Andres H., Rollinger W., Krause F., Dilba P., Tacke M., Karl J. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 6111–21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0119.
9. Shastri Y.M., Stein J.M. Faecal tumour pyruvate kinase M2: not a good marker for the detection of colorectal adenomas. *Br J Cancer.* 2008 Sep 30; 99: 1366, author reply 1367. doi: 10.1038/sj.bjc.6604656.
10. Jonkheijm P., Weinrich D., Schröder H., Niemeyer C.M., Waldmann H. Chemical Strategies for Generating Protein Biochips. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008; 47: 9618–47. doi: 10.1002/anie.200801711.
11. Рыхлицкий С.В., Кручинин В.Н., Швец В.А., Снесивцев Е.В., Прокопьев В.Ю. Спектральный плазмон-эллипсометрический комплекс «Эллипс-СПЭК». Приборы и техника эксперимента. 2013; 1: 137–138. doi: 10.7868/S0032816212060092.
12. Снесивцев Е.В., Рыхлицкий С.В., Назаров Н.И. Автоматический сканирующий микроэллипсомер. *Автоматрия.* 1997; 1: 100–5.

13. Власов В.В., Сияжков А.Н., Пышный Д.В., Рыхлицкий С.В., Кручинин В.Н., Спесивцев Е.В., Пышная И.А., Костина Е.В., Дмитриенко Е.Д., Бессмельцев В.П. Эллипсометрический мониторинг в микрочиповых label-free биотехнологиях. *Автометрия*. 2011; 47 (5): 67–71.
14. Dmitrienko E., Naumova O., Fomin B., Kupryushkin M., Volkova A., Amirkhanov N., Semenov D., Pyshnaya I., Pyshnyi D. Surface modification of SOI-FET sensors for label-free and specific detection of short RNA analyte. *Nanomedicine*. 2016; 11 (16): 2073–2082.
15. Иванов Ю.Д., Плешакова Т.О., Козлов А.Ф., Мальсагова К.А., Крохин Н.В., Кайшева А.Л., Шумов И.Д., Попов В.П., Наумова О.В., Фомин Б.И., Насимов Д.А., Асеев А.Л., Арчаков А.И. КНИ-нанопроволочный транзистор для детекции молекул D-NFATc1. *Автометрия*. 2013; 49 (5): 119–126.
16. Naumova O.V., Popov V.P., Safronov L.N., Fomin B.I., Nasimov D.A., Latyshev A.V., Aseev A.L., Ivanov Yu.D., Archakov A.I. Ultra-Thin SOI Layer Nanostructuring and Nanowire Transistor Formation for Femto-Mole Electronic Biosensors. *ECS Transactions*. 2009; 25 (10): 83–87. doi: 10.1149/1.3241580.
17. Demir A.S., Erdenen F., Muderrisoglu C., Toros A.B., Bektas H., Gelisgen R., Tabak O., Altunoglu E., Uzun H., Erdem Hug G., Aral H. Diagnostic and prognostic value of tumor M2-pyruvate kinase levels in patients with colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24(1): 36–42. doi: 10.4318/tjg.2013.0607.
18. Meng W., Zhu H.H., Xu Z.F., Cai S.R., Dong Q., Pan Q.R., Zheng S., Zhang S.Z. Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World J Gastrointest Oncol*. 2012 June 15; 4 (6): 145–51. doi: 10.4251/wjgo.v4.i6.145.
19. Tonus C., Neupert G., Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (43): 7007–11. doi: 10.3748/wjg.v12.i43.7007.
20. Kaura B., Bagga R., Patel F.D. Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004; 30 (3): 193–96. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00187.x.
21. Mazurek S., Boschek C.B., Hugo F., Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol*. 2005; 15: 300–8. doi: 10.1016/j.semcancer.2005.04.009.
22. Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Harris M.H., Ramanathan A., Gerszten R.E., Wei R., Fleming M.D., Schreiber S.L., Cantley L.C. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008; 452: 230–33. doi: 10.1038/nature06734.
23. Walkowiak J., Banasiewicz T., Krokowicz P., Hansdorfer-Korzon R., Drews M., Herzig K.H. Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40 (12): 1493–4. doi: 10.1080/00365520500319112.
24. Helm J., Choi J., Sutphen R., Barthel J.S., Albrecht T.L., Chirikos T.N. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control*. 2003; 10: 193–204.
25. Feng S., Wang W., Tai I.T., Chen G., Chen R., Zeng H. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of colorectal cancer and precursor lesions using blood plasma. *Biomed Optics Express*. 2015; 6 (9): 3494–3502. doi: 10.1364/BOE.6.003494.
26. Zhou Q., Peng R.Q., Wu X.J., Xia Q., Hou J.H., Ding Y., Zhou Q.M., Zhang X., Pang Z.Z., Wan D.S., Zeng Y.X., Zhang X.S. The density of macrophages in the invasive front is inversely correlated to liver metastasis in colon cancer. *J Transl Med* 2010; 8: 13 (1–9). doi: 10.1186/1479-5876-8-13.
27. Giusca S.E., Zugun F.E., Tarcoveanu E., Carasevici E., Amalinei C., Caruntu I.D. Immunohistochemical study of colorectal cancer liver metastases: the immune/inflammatory infiltrate. *Rom J Morphol Embryol*. 2010; 51 (1): 73–79.
28. Meyerhardt J.A., Tepper J.E., Venook A. Special Series: Advances in GI Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 1; 33 (16): 1717–20. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8661.
29. Карякин А.А., Уласова Е.А., Вагин М.Ю., Карякина Е.Е. Биосенсоры: устройство, классификация и функциональные характеристики. *Сенсор*. 2002; 1: 16–24.
30. Zhang G.J., Ning Y. Silicon nanowire biosensor and its applications in disease diagnostics: a review. *Anal Chim Acta*. 2012; 749: 1–15. doi: 10.1016/j.aca.2012.08.035.
31. Yang F., Zhang G.J. Silicon nanowire-transistor biosensor for study of molecule-molecule interactions. *Rev Anal Chem*. 2014; 33 (2): 95–110. doi: 10.1515/revac-2014-0010.
32. Наумова О.В., Фомин Б.И. Оптимизация отклика нанопроволочных биосенсоров. *Автометрия*. 2016; 52 (5): 21–25.

Поступила 2.04.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кручинина Маргарита Витальевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kruchmargo@yandex.ru. SPIN-код: 5881-3315.

Прудникова Яна Игоревна, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: dr.prudnikova@mail.ru.

Курилович Светлана Арсентьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-код: 7468-5800.

Громов Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: gromov.center@rambler.ru.

Кручинин Владимир Николаевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт физики полупроводников» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vladd.kruch@yandex.ru. SPIN-код: 2768-4372.

Атучин Виктор Валерьевич, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Институт физики полупроводников» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: atuchin@isp.nsc.ru. SPIN-код: 3930-1190.

Наумова Ольга Викторовна, доктор физико-математических наук, заведующая лабораторией, ФГБНУ «Институт физики полупроводников» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: naumova@isp.nsc.ru.

Спесивцев Евгений Васильевич, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт физики полупроводников» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: evs@isp.nsc.ru. SPIN-код: 8724-4552.

Володин Владимир Алексеевич, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Институт физики полупроводников» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: volodin@isp.nsc.ru. SPIN-код: 1259-8724.

Пельтек Сергей Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: peltek@bionet.nsc.ru. SPIN-код: 2827-1324.

Шувалов Геннадий Владимирович, кандидат технических наук, директор института, ФГУП «Сибирский научно-исследовательский институт метрологии» (Новосибирск, Россия). E-mail: shuvalov@sniiim.ru.

Генералов Владимир Михайлович, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, ФБНУ «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» (п. Кольцово, Новосибирская область, Россия). E-mail: general@vector.nsc.ru. SPIN-код: 2578-4290.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ELLIPSOMETRY, RAMAN SPECTROSCOPY AND SOI- NANOWIRE BIOSENSOR IN DIAGNOSIS OF COLORECTALCANCER

**M.V. Kruchinina^{1,5}, Ya.I. Prudnikova¹, S.A. Kurilovich¹, A.A. Gromov¹,
V.N. Kruchinin², V.V. Atuchin^{2,4}, O.V. Naumova², E.V. Spesivtsev²,
V.A. Volodin^{2,4}, S.E. Peltek³, G.V. Shuvalov⁵, V.M. Generalov⁶**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
SB RAS, Novosibirsk, Russia¹

175/1, B. Bogatogo Str., 630089-Novosibirsk, Russia.

E-mail: kruchmargo@yandex.ru¹

Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS, Novosibirsk, Russia²

13, Academician Lavrentiev Prospect, 630090-Novosibirsk, Russia²

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia³

10, Academician Lavrentiev Prospect, 630090-Novosibirsk, Russia³

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia⁴

2, Pirogova Str., 630090-Novosibirsk, Russia⁴

Siberian Scientific Research Institute for Metrology, ROSSTANDART, Novosibirsk, Russia⁵

4, Dimitrova Prospect, 630004-Novosibirsk, Russia⁵

State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR», Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia⁶
Koltsovo-630559, Novosibirsk region, Russia⁶

Abstract

Differences in the rate constants of specific interactions between serum tumor M2-pyruvate kinase (Tumor M2-PK) and highly specific monoclonal antibodies deposited on the surface of biochips were found in colorectal cancer patients using surface plasmon resonance enhanced ellipsometry. Scanning ellipsometry revealed a significant increase in the biomolecular layer thickness caused by antigen-antibody reaction in patients with hepatic and extra-hepatic metastases compared to that in healthy subjects ($p < 0.001-0.042$). The specificity of the interaction was confirmed by fluorescence optical spectrometry. The Raman spectra of serum samples revealed differences in the intensity of peaks appeared at $1005-1520\text{ cm}^{-1}$ in the same groups of patients ($p < 0.0001-0.05$) with a predictive accuracy of 90 % for early-stage disease. The pilot experiments with a nanowire biosensor based on SOI (silicon on insulator), for example Tumor M2-PK, were carried out. High sensitivity ($10^{-13}-10^{-15}\text{M}$) and specificity in identifying antigens in serum samples of patients with colorectal cancer were demonstrated. The results obtained were useful for detecting early-stage disease, metastases and recurrence as well as for monitoring the quality of treatment in colorectal cancer patients.

Key words: diagnosis, colorectal cancer, ellipsometry, surface Plasmon resonance, fluorescence optical spectrometry, Raman spectroscopy, SOI nanowire biosensor, tumor M2 pyruvate kinase.

REFERENCES

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug; 59 (4): 225-49. doi: 10.3322/caac.20006.
2. Cai S.R., Zhang S.Z., Zhu H.H., Huang Y.Q., Li Q.R., Ma X.Y., Yao K.Y., Zheng S. Performance of a colorectal cancer screening protocol in an economically and medically underserved population. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Oct; 4 (10): 1572-9. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0377.
3. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., Curley S.A., Loyer E.M., Muratore A., Mentha G., Capussotti L., Vauthey J.N. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005; 241: 715-22. doi: 10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d.
4. Meyerhardt J.A., Mangu P.B., Flynn P.J., Corde L., Loprinzi C.L., Minsky B.D., Petrelli N.J., Ryan K., Schrag D.H., Wong S.L., Benson A.B. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 10; 31 (35): 4465-70. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
5. Bathe O.F., Ernst S., Sutherland F.R., Dixon E., Butts C., Bigam D., Holland D., Porter G.A., Koppel J., Dowden S. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. *BMC Cancer.* 2009; 9: 156-67. doi:10.1186/1471-2407-9-156.
6. Pawlik T.M., Schulick R.D., Choti M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008; 13: 51-64. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0142.
7. Shah S.A., Bromberg R., Coates A., Rempel E., Simunovic M., Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg.* 2007; 205: 676-83. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.283.
8. Wild N., Andres H., Rollinger W., Krause F., Dilba P., Tacke M., Karl J. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 6111-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0119.
9. Shastri Y.M., Stein J.M. Faecal tumour pyruvate kinase M2: not a good marker for the detection of colorectal adenomas. *Br J Cancer.* 2008 Sep 30; 99: 1366, author reply 1367. doi: 10.1038/sj.bjc.6604656.
10. Jonkhøj P., Weinrich D., Schröder H., Niemeyer C.M., Waldmann H. Chemical Strategies for Generating Protein Biochips. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008; 47: 9618-47. doi: 10.1002/anie.200801711.
11. Rykhliitskiy S.V., Kruchinin V.N., Shvets V.A., Spesivtsev E.V., Prokop'ev V.Yu. Spectral plasmon-ellipsometric complex «Ellips-SPEC». Devices and technics of experiment. 2013 Apr 11; 1: 137-138. doi: 10.7868/S0032816212060092. [in Russian]
12. Spesivtsev E.V., Rykhliitskiy S.V., Nazarov N.I. Automatic scanning microellipsometer. *Autometry.* 1997; 1: 100-5. [in Russian]
13. Vlasov V.V., Sinyakov A.N., Pyshnyi D.V., Rykhliitskiy S.V., Kruchinin V.N., Spesivtsev E.V., Pyshnaya I.A., Kosyina E.V., Dmitrienko E.D.,

Bessmeltsev V.P. Ellipsometric monitoring in microchip label-free biotechnologies. *Autometry*. 2011; 47(5): 67–77. [in Russian]

14. Dmitrienko E., Naumova O., Fomin B., Kupryushkin M., Volkova A., Amirkhanov N., Semenov D., Pyshnaya I., Pyshnyi D. Surface modification of SOI-FET sensors for label-free and specific detection of short RNA analyte. *Nanomedicine*. 2016; 11 (16): 2073–2082.

15. Ivanov Yu.D., Pleshakova T.O., Kozlov A.F., Malsagova K.A., Krokhin N.V., Kaisheva A.L., Shumov I.D., Popov V.P., Naumova O.V., Fomin B.I., Nasimov D.A., Aseev A.L., Archakov A.I. SOI-nanoware transistor for D-NFATc1 molecules detection. *Autometry*. 2013; 49 (5): 119–126. [in Russian]

16. Naumova O.V., Popov V.P., Safronov L.N., Fomin B.I., Nasimov D.A., Latyshev A.V., Aseev A.L., Ivanov Yu.D., Archakov A.I. Ultra-Thin SOI Layer Nanostructuring and Nanowire Transistor Formation for Femto-Mole Electronic Biosensors. *ECS Transactions*. 2009; 25 (10): 83–87. doi: 10.1149/1.3241580.

17. Demir A.S., Erdenen F., Muderrisoglu C., Toros A.B., Bektas H., Gelisgen R., Tabak O., Altunoglu E., Uzun H., Erdem Huq G., Aral H. Diagnostic and prognostic value of tumor M2-pyruvate kinase levels in patients with colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24(1): 36–42. doi: 10.4318/tjg.2013.0607.

18. Meng W., Zhu H.H., Xu Z.F., Cai S.R., Dong Q., Pan Q.R., Zheng S., Zhang S.Z. Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World J Gastrointest Oncol*. 2012 June 15; 4 (6): 145–51. doi: 10.4251/wjgo.v4.i6.145.

19. Tonus C., Neupert G., Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12 (43): 7007–11. doi: 10.3748/wjg.v12.i43.7007.

20. Kaura B., Bagga R., Patel F.D. Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004; 30 (3): 193–96. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00187.x.

21. Mazurek S., Boschek C.B., Hugo F., Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol*. 2005; 15: 300–8. doi: 10.1016/j.semcancer.2005.04.009.

22. Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Harris M.H., Ramanathan A., Gerszten R.E., Wei R., Fleming M.D., Schreiber S.L., Cantley L.C. The M2

splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008; 452: 230–33. doi: 10.1038/nature06734.

23. Walkowiak J., Banasiewicz T., Krokowicz P., Hansdorfer-Korzon R., Drews M., Herzig K.H. Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40 (12): 1493–4. doi: 10.1080/00365520500319112.

24. Helm J., Choi J., Sutphen R., Barthel J.S., Albrecht T.L., Chirikos T.N. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control*. 2003; 10: 193–204.

25. Feng S., Wang W., Tai I.T., Chen G., Chen R., Zeng H. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of colorectal cancer and precursor lesions using blood plasma. *Biomed Optics Express*. 2015; 6 (9): 3494–3502. doi: 10.1364/BOE.6.003494.

26. Zhou Q., Peng R.Q., Wu X.J., Xia Q., Hou J.H., Ding Y., Zhou Q.M., Zhang X., Pang Z.Z., Wan D.S., Zeng Y.X., Zhang X.S. The density of macrophages in the invasive front is inversely correlated to liver metastasis in colon cancer. *J Transl Med* 2010; 8: 13 (1–9). doi: 10.1186/1479-5876-8-13.

27. Giusca S.E., Zugun F.E., Tarcoveanu E., Carasevici E., Amalinei C., Caruntu I.D. Immunohistochemical study of colorectal cancer liver metastases: the immune/inflammatory infiltrate. *Rom J Morphol Embryol*. 2010; 51 (1): 73–79.

28. Meyerhardt J.A., Tepper J.E., Venook A. Special Series: Advances in GI Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 1; 33 (16): 1717–20. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8661.

29. Karyakin A.A., Ulasova E.A., Vagin M.Yu., Karyakina E.E. Biosensors: A device classification and functional characteristics. *Sensor*. 2002; 1: 16–24. [in Russian]

30. Zhang G.J., Ning Y. Silicon nanowire biosensor and its applications in disease diagnostics: a review. *Anal Chim Acta*. 2012; 749: 1–15. doi: 10.1016/j.aca.2012.08.035.

31. Yang F., Zhang G.J. Silicon nanowire-transistor biosensor for study of molecule-molecule interactions. *Rev Anal Chem*. 2014; 33 (2): 95–110. doi: 10.1515/revac-2014-0010.

32. Naumova O.V., Fomin B.I. Optimization of nanowire biosensors response. *Autometry*. 2016; 52 (5): 21–25. [in Russian]

Received 2.04.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Kruchinina Margarita V., Professor, Leading Researcher, Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: kruchmargo@yandex.ru. SPIN-code: 5881-3315.

Prudnikova Yana I., Post Graduate, Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: dr.prudnikova@mail.ru.

Kurilovich Svetlana A., Professor, Head of Laboratory, Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-code: 7468-5800.

Gromov Andrey A., PhD, Head of Laboratory, Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: gromov.center@rambler.ru.

Kruchinin Vladimir N., PhD, Senior Scientist, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: vladd.kruch@yandex.ru. SPIN-code: 2768-4372.

Atuchin Viktor V., PhD, Head of Laboratory, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: atuchin@isp.nsc.ru. SPIN-code: 3930-1190.

Naumova Olga V., Professor, Head of Laboratory, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: naumova@isp.nsc.ru.

Spesivtsev Evgeny V., PhD, Senior Scientist, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: evs@isp.nsc.ru. SPIN-code: 8724-4552.

Volodin Vladimir A., Professor, Leading Researcher, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: volodin@isp.nsc.ru. SPIN-code: 1259-8724.

Pelteck Sergey E., PhD, Head of Laboratory, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: peltek@bionet.nsc.ru. SPIN-code: 2827-1324.

Shuvalov Gennadiy V., PhD, Director of Institute, Siberian Scientific Research Institute for Metrology, ROSSTANDART (Novosibirsk, Russia). E-mail: shuvalov@sniim.ru.

Generalov Vladimir M., Professor, Leading Researcher, State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR» (Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia). E-mail: general@vector.nsc.ru. SPIN-code: 2578-4290.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В. Эритропоэзиндуцирующая активность полисахаридов *TUSSILAGO FARFARA L.* на фоне комбинированного применения цисплатина и этопозид. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 42–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-42-48

For citation: Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fedorova E. P., E.P. Zueva, Guriev A. M., Belousov M.V. Polysaccharides *TUSSILAGO FARFARA L.* reduce myelosuppression induced by cisplatin and etoposide. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 42–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-42-48

ЭРИТРОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ *TUSSILAGO FARFARA L.* НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСПЛАТИНА И ЭТОПОЗИДА

Е.А. Сафонова¹, К.А. Лопатина^{1,2}, Т.Г. Разина¹, Е.П. Федорова¹, Е.П. Зуева¹,
А.М. Гурьев³, М. В. Белоусов³

Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины
им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, г. Томск, Россия¹

634028, г. Томск, пр. Ленина 3. E-mail: safonova_7@mail.ru¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия²

634050, Томск, пр. Ленина, 36. E-mail: registryme@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск,
Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: titan-m@mail.ru³

Аннотация

Изучено влияние полисахаридов *Tussilago farfara L.* на эритроидный росток кроветворения, а также развитие опухоли и метастазов у мышей с раком легкого-67 в условиях терапии цисплатином и этопозидом. Установлено, что применение полисахаридов уменьшает миелосупрессию, индуцируемую цитостатиками в отношении эритроидного ростка кроветворения и приводит к повышению противоопухолевого и антиметастатического эффекта полихимиотерапии. Гемопоэзиндуцирующее воздействие полисахаридов оказалось сравнимо с таковым у известного стимулятора эритропоэза – рекормона.

Ключевые слова: полисахариды *Tussilago farfara L.*, полихимиотерапия, миелосупрессия, цисплатин, этопозид, рекормон.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных цитостатических препаратов, а также появление новых схем полихимиотерапии с их использованием способствуют значительным достижениям в лечении злокачественных новообразований. В частности, комбинация таких цитостатических препаратов, как цисплатин и этопозид, является стандартным режимом химиотерапии для пациентов с мелкоклеточным раком легкого [1]. Одним из основных побочных эффектов полихимиотерапии является депрессия эритроидного ростка кроветворения, вследствие чего возникает анемия, которая ухудшает общее состояние и переносимость инфекций онкологическими пациентами и ограничивает продолжительность цитостатического лечения. Для коррекции анемии в настоящее время широко применяется рекомбинантный эритропоэтин. Этот цитокин стимулирует

выживание, пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток эритроидного ростка кроветворения в костном мозге. Наряду с высокой эффективностью эритропоэтина его применение часто сопровождается побочными эффектами: гипертоническим кризом с явлениями энцефалопатии, тромбоцитозом, снижением сувороточных показателей обмена железа, кожными аллергическими реакциями. Необходимо отметить, что стоимость данного гемоцитокина достаточно высока, что ограничивает его широкое клиническое применение [2, 3].

Перспективным является поиск средств, обладающих гемостимулирующими свойствами, среди веществ растительного происхождения, не обладающих токсичностью и характеризующихся широким спектром фармакологических эффектов. Ранее показано, что полисахариды мать-и-мачехи

обыкновенной (*Tussilago farfara* L.) способны уменьшать нейтропению при монокимиотерапии, при этом стимулирующий эффект полисахаридов на гранулоцитарный росток кроветворения был сравним с таковым у рекомбинантного гемоцитокина нейпогена [4].

Целью исследования явилось изучение влияния полисахаридов *Tussilago farfara* L. на эритроидный росток кроветворения, а также развитие опухоли и метастазов на фоне полихимиотерапии цисплатином и этопозидом.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на мышах-самках линии C57BL/6 массой 19–20 г 1-й категории разведения лаборатории экспериментального биомоделирования Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ (сертификат качества № 188-05). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [5]. Исследование проведено по требованиям лабораторной практики (GLP), приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», Федерального закона «О лекарственных средствах» (статья 36), «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [6].

Рак легкого-67 перевивали животным внутримышечно по 5–6 млн опухолевых клеток в 0,1 мл физраствора и моделировали цитостатическую миелодепрессию путем введения комбинации противоопухолевых препаратов. Этопозид – ТЕВА (ТЕВА, Израиль) в дозе 5 мг/кг и цисплатин – ТЕВА (ТЕВА, Израиль) в дозе 2,5 мг/кг вводили мышам внутрибрюшинно, трехкратно на 10, 12 и 14-е сут после перевивки опухоли, интервал между введениями каждого препарата составлял 10–20 мин.

Методы выделения и изучения химической структуры полисахаридов *Tussilago farfara* L. (ПМИМ) (моносахаридный состав, определение содержания урсоловых кислот) разработаны на базе Центра внедрения технологий и лаборатории инновационных фармацевтических технологий при Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск) [7, 8]. В качестве препарата сравнения использовался рекормон (Roche, Франция), который вводили в дозе 10 Ед/мышь в течение 5 дней, начиная с 10-х сут после трансплантации опухоли. ПМИМ мыши получали внутрибрюшинно, начиная с 7-х сут после перевивки опухоли, в дозе 20 мг/кг. Контрольным животным во всех сериях экспериментов в аналогичном режиме вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,2 мл). На 1-е сут после второго

и третьего введения цитостатиков (13-е и 16-е сут после перевивки опухоли) забирали периферическую кровь из хвостовой вены, определяли ее показатели на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus» («Diatron», Австрия) в ветеринарном режиме. В эти же сроки производили подсчет миелограмм и определение ретикулоцитов в периферической крови животных по стандартной методике [9]. Эффективность лечения оценивали по противоопухолевому и антиметастатическому действию препаратов, определяя массу опухоли, процент торможения ее роста (ТРО), частоту метастазирования, количество и площадь метастазов в легких, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) [6]. По окончании эксперимента животных умерщвляли, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Эвтаназия производилась методом краниоцервикальной дислокации.

Обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [10].

Результаты

Введение комбинации противоопухолевых препаратов вызывало значительные изменения в системе крови животных. Признаки подавления костномозгового кроветворения отмечались как после двукратного, так и после трехкратного введения цитостатиков, что выражалось в значимом уменьшении общего количества миелокариоцитов в 2,2 и 1,7 раза соответственно. Содержание эритрокариоцитов под влиянием цитостатиков также было достоверно сниженным на эти сроки наблюдения в 2,3 и в 3,2 раза по сравнению с контролем (табл. 1)

Картина периферической крови практически соответствовала изменениям в костном мозге. Количество ретикулоцитов оказалось многократно ниже на 1-е сут после второго и третьего введения цисплатина и этопозиды относительно контроля. Достоверное снижение числа эритроцитов (в 1,4 раза), показателя гемоглобина (в 1,5 раза) и гематокрита (в 1,7 раза) зафиксировано на 1-е сут после трехкратного введения цитостатиков (табл. 2).

У мышей, получавших совместно с полихимиотерапией ПМИМ, отмечено ускорение процесса восстановления эритропоэза, подавленного в результате введения цитостатиков. Так, количество эритрокариоцитов в костном мозге животных, леченных дополнительно полисахаридами, было достоверно выше такового в группе мышей, получавших только комбинацию антибластных средств, на 1-е сут после их двукратного (в 1,6 раза) и трехкратного (в 1,8 раза) введения. Отмечено значимое увеличение общего количества

миелокариоцитов в эти же сроки наблюдения (в 1,6 и 1,3 раза соответственно) по сравнению с таковыми у мышей, получавших противоопухолевые препараты изолированно (табл. 1).

Изменениям, происходящим в костном мозге мышей, леченных дополнительно полисахаридами, соответствовала динамика содержания клеток в периферической крови: количество ретикулоцитов было значимо выше такового у животных, получавших только полихимиотерапию. Кроме того, в этой группе наблюдения имело место более высокое содержание в крови зрелых эритроцитов (в 1,5 раза, $p<0,05$), показателей гемоглобина (в 1,2 раза, $p<0,05$) и гематокрита (в 1,3 раза, $p<0,05$) на 1-е сут после трехкратного введения комбинации цитостатиков (табл. 2).

При сравнительной оценке эффективности корректорных свойств ПМИМ и рекормона в условиях полихимиотерапии установлено: на 1-е сут после двукратного введения цитостатиков количество эритрокариоцитов у мышей, леченных рекормоном, превышало таковое в группе животных, получавших ПМИМ, однако после трехкратного введения различий между значениями эритрокариоцитов не наблюдалось (табл. 1). В периферической крови животных количество ретикулоцитов на 1-е сут после двукратного введения противоопухолевых препаратов в группе животных, получавших рекормон, не отличалось от такового у мышей, леченных

ПМИМ, при этом выявлено увеличение этого показателя на 1-е сут после трехкратного применения схемы «цисплатин + этопозид». Такие показатели, как количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, в сравниваемых группах не отличались в оба срока наблюдения (табл. 2). Таким образом, полисахариды *Tussilago farfara* L. и известный препарат на основе рекомбинантного эритропоэтина – рекормон стимулируют процессы регенерации костномозгового эритропоэза у мышей при воздействии полихимиотерапией цисплатином и этопозидом. Следует отметить, что интенсивность восстановления при использовании этих двух препаратов несколько различается. Причиной этого может выступать избирательная чувствительность процессов пролиферации и дифференцировки системы эритропоэза к лекарственным средствам.

На 1-е сут после двукратного введения мышам цисплатина и этопозиды (13-е сут после трансплантации рака легкого-67) не отмечено влияния цитостатиков на массу основной опухоли и частоту метастазирования, при этом количество и площадь метастазов в легких оказались достоверно ниже контрольных значений (в 3,2 и 3,0 раза соответственно). Если применение противоопухолевых препаратов на этот срок наблюдения не влияло на массу опухолевого узла, то добавление ПМИМ в схему цитостатического лечения приводило к достоверному уменьшению этого показателя

Таблица 1

Изменение показателей миелограмм у мышей линии C57BL/6 с раком легкого-67 под влиянием полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на фоне терапии цисплатином и этопозидом, 10°/бедро

Группа наблюдения, количество введений	Общая кле- точность	Незрелые нейтро- фильные гранулоци- ты	Показатели миелограммы				
			Зрелые ней- трофильные гранулоци- ты	Эозино- фильные гранулоци- ты	Эритрока- риоциты	Лимфоид- ные клетки	Моноциты
1-е сут после двукратного введения цитостатиков							
1. Контроль	14,82 ± 0,5	2,41 ± 0,24	4,32 ± 0,13	0,12 ± 0,05	2,64 ± 0,14	5,06 ± 0,24	0,27 ± 0,07
2. Цисплатин × 2 + этопо- зид × 2	6,83 ± 0,72 1-2p<0,05	0,58 ± 0,09 1-2p<0,05	1,27 ± 0,12 1-2p<0,01	0,09 ± 0,03	1,16 ± 0,1 1-2p<0,05	3,46 ± 0,49 1-2p<0,01	0,28 ± 0,04
3. Цисплатин x 2 + этопо- зид × 2 + ПМИМ × 7	10,81 ± 0,94 2-3p<0,05	2,66 ± 0,3 2-3p<0,01	3,46 ± 0,42 2-3p<0,01	0,16 ± 0,08	1,81 ± 0,14 2-3p<0,05	2,47 ± 0,25	0,26 ± 0,07
4. Цисплатин × 2 + этопо- зид × 2 + рекормон × 3	9,58 ± 1,08	0,96 ± 0,18	2,16 ± 0,17	0,04 ± 0,02	3,00 ± 0,43 2-4p<0,01	3,18 ± 0,54	0,24 ± 0,06
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков							
1. Контроль	17,51 ± 1,00	2,37 ± 0,15	4,13 ± 0,20	0,23 ± 0,10	2,44 ± 0,33	7,88 ± 0,67	0,46 ± 0,09
2. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3	10,21 ± 0,62 1-2p<0,01	0,8 ± 0,18 1-2p<0,01	1,75 ± 0,36 1-2p<0,01	0,07 ± 0,03	0,77 ± 0,09 1-2p<0,01	6,46 ± 0,75	0,37 ± 0,05
3. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3 + ПМИМ × 9	13,60 ± 0,93 2-3p<0,05	1,90 ± 0,13 2-3p<0,05	3,16 ± 0,24 2-3p<0,01	0,12 ± 0,04	1,38 ± 0,13 2-3p<0,01	6,45 ± 0,56	0,60 ± 0,09 2-3p<0,05
4. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3 + рекормон × 5	11,60 ± 1,09	0,93 ± 0,12	2,01 ± 0,18	0,08 ± 0,04	1,20 ± 0,07 2-4p<0,01	6,87 ± 0,77	0,51 ± 0,07

Примечание: Здесь и в табл. 2 кровь на анализ брали у 5 животных в группе.

по сравнению с контролем (в 1,4 раза), при этом зафиксировано значимое повышение антимета-статического эффекта химиотерапии в группе комбинированного лечения с использованием полисахаридов: частота метастазирования снизилась с 80 до 20 % ($p<0,05$), ИИМ составил 98 %. Введение рекормона на фоне химиотерапии не изменяло

эффективности цитостатиков после их двукратного применения (табл. 3).

На 1-е сут после трехкратного введения комбинации противоопухолевых препаратов (16-е сут после перевивки опухоли) выявлено достоверное уменьшение массы основной опухоли, а также количества и площади метастазов (в 2,7 и в 5,2

Таблица 2

Влияние полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на показатели периферической крови мышей линии C57BL/6 с раком легкого-67 в условиях полихимиотерапии

Группа наблюдения, количество введений	Количество ретикуло-цитов, Г/л	Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
1-е сут после двукратного введения цитостатиков				
1. Контроль	$663,39 \pm 113,22$	$6,40 \pm 0,10$	$104,60 \pm 1,50$	$27,46 \pm 0,70$
2. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2	$4,86 \pm 2,22$ 1-2 $p<0,01$	$4,98 \pm 0,94$	$83,00 \pm 14,70$	$19,64 \pm 3,51$
3. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2 + ПМИМ $\times$ 7	$25,11 \pm 4,69$ 2-3 $p<0,01$	$5,79 \pm 0,40$	$96,20 \pm 6,00$	$22,82 \pm 1,43$
4. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2 + рекормон $\times$ 3	$16,27 \pm 4,55$ 2-4 $p<0,05$	$4,13 \pm 0,41$	$68,00 \pm 6,80$	$16,44 \pm 1,57$
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков				
1. Контроль	$685,54 \pm 74,21$	$6,54 \pm 0,22$	$105,00 \pm 8,20$	$26,22 \pm 2,01$
2. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3	$5,40 \pm 2,32$ 1-2 $p<0,05$	$4,66 \pm 0,69$ 1-2 $p<0,05$	$69,20 \pm 6,30$ 1-2 $p<0,01$	$15,45 \pm 2,05$ 1-3 $p<0,01$
3. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3 + ПМИМ $\times$ 9	$46,93 \pm 13,57$ 2-3 $p<0,05$	$6,76 \pm 0,47$ 2-3 $p<0,05$	$83,80 \pm 5,70$ 2-3 $p<0,05$	$20,70 \pm 1,34$ 2-3 $p<0,05$
4. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3 + рекормон $\times$ 5	$95,75 \pm 10,95$ 2-4 $p<0,01$	$6,44 \pm 0,19$ 2-4 $p<0,05$	$90,80 \pm 5,80$ 2-4 $p<0,05$	$21,22 \pm 2,00$ 2-4 $p<0,05$

Таблица 3

Влияние полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на развитие опухоли рак легкого-67 и метастазов у мышей в условиях полихимиотерапии

Группа наблюдения $\times$ число введений (количество животных)	Масса опухоли, г	ТРО, %	Частота метастазирования, %	Количество метастазов на 1 мышь	Площадь метастазов на 1 мышь, мм ²	ИИМ, %
1-е сут после двукратного введения цитостатиков						
1. Контроль (5)	$3,76 \pm 0,22$		100	$2,60 \pm 0,60$	$0,18 \pm 0,04$	
2. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2 (5)	$3,34 \pm 0,15$	11	80	$0,80 \pm 0,20$ 1-2 $p<0,01$	$0,06 \pm 0,01$ 1-2 $p<0,01$	75
3. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2 + ПМИМ $\times$ 7 (5)	$2,70 \pm 0,22$ 1-3 $p<0,01$	28	20 2-3 $p<0,05$	$0,20 \pm 0,20$	$0,01 \pm 0,01$	98
4. Цисплатин $\times$ 2 + этопозид $\times$ 2 + рекормон $\times$ 3 (5)	$3,48 \pm 0,25$	7	80	$1,00 \pm 0,32$	$0,07 \pm 0,02$	69
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков						
1. Контроль (5)	$5,14 \pm 0,17$		100	$4,00 \pm 0,55$	$1,19 \pm 0,65$	
2. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3 (6)	$4,50 \pm 0,23$ 1-2 $p<0,05$	12	83	$1,50 \pm 0,43$ 1-2 $p<0,01$	$0,23 \pm 0,14$ 1-2 $p<0,05$	69
3. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3 + ПМИМ $\times$ 9 (6)	$4,09 \pm 0,14$ 2-3 $p<0,05$	20	17 2-3 $p<0,01$	$0,17 \pm 0,17$ 2-3 $p<0,05$	$0,01 \pm 0,01$ 2-3 $p<0,01$	99
4. Цисплатин $\times$ 3 + этопозид $\times$ 3 + рекормон $\times$ 5 (5)	$4,40 \pm 0,15$	14	60 1-4 $p<0,01$	$1,40 \pm 0,68$	$0,98 \pm 0,05$	79

раза) по сравнению с нелеченым контролем. Совместное применение антибластных средств и ПМИМ приводило к значимому уменьшению массы опухоли и показателей процесса диссеминации: количества метастазов (в 8,8 раза), площади метастатического поражения легких и частоты метастазирования (с 83 до 17 %) относительно этих значений в группе животных, получавших только полихимиотерапию, индекс ингибирования метастазирования при этом составил 99 % против 69 %. В отличие от полисахаридов *Tussilago farfara* L. рекормон при его добавлении в схему полихимиотерапии не изменял противоопухолевой и антиметастатической эффективности цитостатиков в эти сроки наблюдения. В то же время следует отметить тот факт, что случаев метастатического поражения легких в этой группе было меньше, чем в контроле, тогда как после трехкратного введения цисплатина и этопозидов частота метастазирования не изменялась (табл. 3). Таким образом, добавление полисахаридов *Tussilago farfara* L. в схему полихимиотерапии повышает эффективность полихимиотерапии цисплатином и этопозидом.

Обсуждение

Костный мозг является одним из важнейших органов кроветворной системы, осуществляющим гемопоэз. Кроветворная ткань костного мозга содержит большое количество незрелых, недифференцированных и низкодифференцированных клеток, которые получили название стволовых. По мере созревания стволовые клетки дифференцируются в мультипатентные, которые являются клетками – родоначальниками различных ростков кроветворения, в том числе и эритроидного. Благодаря своей высокой пролиферативной активности клетки костного мозга обладают высокой чувствительностью к действию цитостатических агентов, что вызывает миелодепрессию и, как следствие, уменьшение количества клеток в периферической крови [11]. Миелодепрессия, сопровождающая химиотерапию, является пагубным фактором в достижении максимального противоопухолевого эффекта цитостатиков. В связи с этим поиск лекарственных средств, обладающих миелопротекторными и/или гемостимулирующими свойствами, при этом не стимулирующих развитие опухолевого процесса, является чрезвычайно актуальным.

Анализ мазков костного мозга показал, что на 1-е сут после двукратного введения цитостатиков наблюдался защитный эффект полисахаридов *Tussilago farfara* L. в отношении эритрокариоцитов. Кроме того, увеличенное количество миелокариоцитов в группе животных, леченных полисахаридами, наблюдалось и за счет повышенного

содержания зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов. Изменения, происходящие в костном мозге, проявлялись в увеличении количества ретикулоцитов периферической крови и не затрагивали количество эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита. Гемостимулирующий эффект полисахаридов в полной мере проявлялся на 1-е сут после трехкратного введения противоопухолевых препаратов: картина костного мозга была аналогичной, однако гемостимулирующее действие ПМИМ уже сказывалось на всех показателях периферической крови, что выражалось в увеличенном количестве ретикулоцитов, эритроцитов, показателей гемоглобина и гематокрита.

Механизм выявленного гемостимулирующего действия ПМИМ может быть обусловлен активацией процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров в костном мозге животных, что приводит к увеличению количества эритрокариоцитов, а также выходу зрелых клеток в периферическую кровь, количественному увеличению эритроцитов, ретикулоцитов и показателей гемоглобина и гематокрита. Известно, что большинство растительных полисахаридов способно стимулировать функциональную активность макрофагов [12]. Связываясь со специфическими рецепторами макрофагов, полисахариды способны активировать эти клетки, что приводит к выработке ими различных цитокинов, в том числе ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников. Изучение механизмов эритропоэзиндуцирующего действия ПМИМ представляет большой интерес и может явиться основой для создания препарата, защищающего эритроидный росток кроветворения от цитостатического повреждения.

Заключение

Добавление в схему полихимиотерапии цисплатином и этопозидом полисахаридов *Tussilago farfara* L. приводит к снижению миелосупрессии в отношении эритроидного ростка кроветворения и, как следствие, уменьшению анемии и ретикулоцитопении в периферической крови. Гемопоэзиндуцирующее воздействие полисахаридов проявляется в полной мере на 1-е сут после трехкратного введения противоопухолевых препаратов и сравнимо с таковым у известного стимулятора эритропоэза – рекормона. Совместное применение полисахаридов *Tussilago farfara* L. и комбинации цитостатических препаратов повышает противоопухолевый и антиметастатический эффект полихимиотерапии, в то время как добавление рекормона в схему цитостатического лечения не изменяет его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.С., Трецалина Е.М., Бычков М.Б. Перспективы развития комбинированной химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 8 (3): 61–68.
2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2008; 1206.
3. Птушкин В.В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения. Современная онкология. 2002; 4 (2): 28–30.
4. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Пахомова А.В., Выжужанина А.В., Ефимова Л.А. Коррекция токсического эффекта паклитаксела на систему крови и эпителий тонкой кишки водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эхинацеи пурпурной. Российский биотерапевтический журнал. 2010; 2 (9): 19–23.
5. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (пер. с англ.). СПб., 2012; 48.
6. Хабриев Р.У., Верстакова О.Л., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А., Белоусов Ю.Б., Булаев В.М., Еришов Ф.И. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005; 832.
7. Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С. Определение содержания урсоловых кислот в полисахаридном комплексе мать-и-мачехи. Вестник ПГФА. 2010; 7: 95–97.
8. Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С., Белянин М.Л. Моносахаридный состав полисахаридного комплекса листьев мать-и-мачехи. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 5: 62–65.
9. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992; 264.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1980; 293.
11. Chen Y., Zhu B., Zhang L., Yan S., Li J. Experimental Study of the Bone Marrow protective Effect of a Traditional Chinese Compound Preparation. Phytother. Res. 2009; 23: 823–826.
12. Шенеткин И.А. Активация макрофагов растительными полисахаридами. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (1): 35–42.

Поступила 21.11.16

Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафонова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: safonova_7@mail.ru. SPIN-код: 8142-6889.

Лопатина Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: registryme@mail.ru. SPIN-код: 7720-8149.

Разина Татьяна Георгиевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: razinatg22@gmail.com. SPIN-код: 2789-4492.

Федорова Елена Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: fedorova-elen@mail.ru. SPIN-код: 5373-4874.

Зуева Елена Петровна, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zep0929@mail.ru. SPIN-код: 1759-3504.

Гурьев Артем Михайлович, доктор фармацевтических наук, руководитель центра внедрения технологий при Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск, Россия). E-mail: titan-m@mail.ru. SPIN-код: 3731-4439.

Белоусов Михаил Валерьевич, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: mvb63@mail.ru. SPIN-код: 8185-8117.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

POLYSACCHARIDES TUSSILAGOFARFARA L. REDUCE MYELOSUPPRESSION INDUCED BY CISPLATIN AND ETOPOSIDE

E.A. Safonova¹, K.A. Lopatina^{1,2}, T.G. Razina¹, E.P. Fedorova¹, E.P. Zueva¹, A.M. Guriev³, M.V. Belousov³

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

3, Lenina avenue, 634028-Tomsk, Russia. E-mail: safonova_7@mail.ru¹

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenina pavenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: registryme@mail.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: titan-m@mail.ru³

Abstract

The purpose of the study was to investigate the influence of polysaccharides *Tussilagofarfara* L. on erythroid sprout hematopoiesis, tumor growth and metastasis in mice with Lung cancer-67 during therapy with cisplatin and etoposide. It was found that the use of polysaccharides reduces myelosuppression induced by cytostatics of erythroidal sprout hematopoiesis and leads to increase anti-tumor and anti-metastatic effect of chemotherapy.

Key words: polysaccharides *Tussilagofarfara* L., chemotherapy, myelosuppression, cisplatin, etoposide.

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.S., Treshchalina E.M., Bychkov M.B. Prospects for the development of combined chemotherapy for disseminated non-small cell lung cancer. Russian biotherapeutic journal. 2009; 8 (3): 61–68. [in Russian]
2. Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow, 2008; 1206. [in Russian]
3. Ptushkin V.V. Improvements in maintenance therapy with cytotoxic agents. Modern oncology. 2002; 4 (2): 28–30. [in Russian]
4. Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fodorova E.P., Pahomova A.V., Vichuzanina A.V., Efimova L.A. Correction of the toxic effect of paclitaxel on the blood system and epithelium of the small intestine with water-soluble polysaccharides of *Tussilago farfara*. Acorus calamus and echinacea purpurea. Russian biotherapeutic journal. 2010; 2 (9): 19–23. [in Russian]
5. The European Directive 2010/63. EU and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes (translated from English). Saint-Petersburg, 2012; 48. [in Russian]
6. Khabriev R.U., Verstakova O.L., Arzamastsev E.V., Babayan E.A., Belousov Yu.B., Bulaev V.M., Ershov F.I. Manual on experimental (pre-

clinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005; 832. [in Russian]

7. Korz A.P., Guriev A.M., Belousova M.V., Usubov M.S., Belyanin M.L. Determination of the content of uronic acids in the polysaccharide complex of *Tussilago farfara*. Bulletin PGFA. 2010; 7: 95–97. [in Russian]

8. Korz A.P., Guriev A.M., Belousova M.V., Usubov M.S., Belyanin M.L. Monosaccharide composition of polysaccharide complex of *Tussilago farfara* leaves. Bulletin of Siberian Medicine. 2011; 5: 62–65. [in Russian]

9. Goldberg E.D., Dygaj A.M., Shakhov V.P. Methods of tissue culture in hematology. Tomsk, 1992; 264. [in Russian]

10. Lakin G.F. Biometry. Moscow, 1980; 293. [in Russian]

11. Chen Y., Zhu B., Zhang L., Yan S., Li J. Experimental Study of the Bone Marrow protective Effect of a Traditional Chinese Compound Preparation. Phytother Res. 2009; 23: 823–826. doi: 10.1002/ptr.2678.

12. Shchepetkin I.A. Activation of macrophages by plant polysaccharides. Antibiotics and Chemotherapy. 2004; 49 (1): 35–42. [in Russian]

Received 26.11.16

Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Safonova Elena A., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: safonova_7@mail.ru. SPIN-code: 8142-6889.

Lopatina Ksenija A., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: registryme@mail.ru. SPIN-code: 7720-8149.

Razina Tatjana G., DSc, Senior Researcher, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: razinatg22@gmail.com. SPIN-code: 2789-4492.

Fedorova Elena P., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: fedorova-elen@mail.ru. SPIN-code: 5373-4874.

Zueva Elena P., DSc, Professor, Head of the laboratory oncopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zep0929@mail.ru, SPIN-code: 1759-3504.

Gurev Artem M., DSc, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: titan-m@mail.ru. SPIN-code: 3731-4439.

Belousov Mihail V., DSc, Professor, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia) E-mail: mvb63@mail.ru. SPIN-code: 8185-8117.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Какурина Г.В., Кульбакин Д.Е., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Протеинфосфатаза 1В в патогенезе рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 49–53. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-49-53.

For citation: Kakurina G.V., Kulbakin D.E., Cheremisina O.V., Kondakova I.V., Choyazonov E.L. Protein phosphatase 1B in pathogenesis of laryngeal and hypopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 49–53. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-49-53.

ПРОТЕИНФОСФАТАЗА 1В В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Г.В. Какурина, Д.Е. Кульбакин, О.В. Черемисина, И.В. Кондакова,
Е.Л. Чойнзонов

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Для прогноза развития и течения одного из агрессивных социально значимых заболеваний – плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) протеомным анализом определили ряд показателей, в числе которых находится протеинфосфатаза 1В (PPM1B). Верификация результатов протеомного анализа методом ИФА показала, что содержание PPM1B в сыворотке крови больных ПРГШ различалось в зависимости от стадии патологического процесса и коррелировало с размером первичной опухоли. У больных ПРГШ T1N0M0 стадии в сыворотке крови выявлен более высокий уровень PPM1B в отличие от больных в группах контроля и с хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) с дисплазией эпителия (DII–III). Содержание PPM1B в опухолевой ткани было связано с размером первичного опухолевого очага и наличием метастазов. При ПРГШ T1N0M0 стадии в опухолевой ткани выявлен более высокий уровень PPM1B в отличие от группы больных с хроническим гиперпластическим ларингитом. Получены результаты, свидетельствующие о возможности использования определения PPM1B для ранней диагностики и прогноза течения ПРГШ. Для выяснения прогностического значения уровня PPM1B необходимы дополнительные исследования с увеличением числа больных в группах.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, ранняя диагностика, прогноз, хронический гиперпластический ларингит и фарингит, дисплазия эпителия, протеинфосфатаза 1В.

Плоскоклеточный рак области головы и шеи (ПРГШ) отличается агрессивным течением. Опухоли этой локализации характеризуются быстрым ростом, часто рецидивируют, дают множественные метастазы в регионарные лимфоузлы и с трудом поддаются лечению. Около 40 % больных ПРГШ погибают в течение первого года после установки диагноза [1]. В современной онкологии существует проблема ранней диагностики и прогноза течения этого социально значимого заболевания. Использование инструментальных методов для диагностики ПРГШ на уровне амбулаторно-поликлинического звена затруднено их трудоемкостью и дороговизной [2]. Поэтому актуально определить доступные, надежные и малоинвазивные показатели для диагностики и прогноза течения ПРГШ.

Ранее протеомным анализом сыворотки крови больных ПРГШ был выделен ряд показателей, которые могут иметь диагностическую ценность для прогноза течения заболевания, – аденилилцилаза

ассоциированный протеин 1 (CAP1), протеинфосфатаза 1В (PPM1B) и др. [1].

Цель исследования – определить содержание PPM1B в сыворотке крови и ткани у больных ПРГШ (T1–4N0–3M0), чтобы оценить возможность использования этого показателя в качестве дополнительного критерия прогноза течения ПРГШ, для этого в исследование были включены больные с различными хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с морфологически подтвержденной дисплазией слизистой оболочки (ХГЛ, DII–III).

Материал и методы

В исследование включены 43 больных ПРГШ стадии T1–4N0–3M0 с гистологически верифицированным диагнозом, ранее не получавших специального лечения, 12 человек с хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с морфологически подтвержденной дисплазией слизистой оболочки (ХГЛ, DII–III), группу

Таблица 1

Содержание PPM1B в сыворотке крови больных ХГЛ (DII–III), ПРГШ и в контрольной группе

Группа больных	Число больных	Уровень PPM1B, нг/мл (Ме (Q1; Q2))	p
Контрольная	12	0,268 (0,15; 0,42)	–
ХГЛ (DII–III)	12	0,403 (0,36; 0,46)	–
T1N0M0	12	0,61 (0,4; 1,24)	$p_0=0,006$; $p_1=0,028$
T2N0–1M0	16	0,74 (0,36; 0,9)	$p_0=0,019$
T3–4N0–2M0	15	1,1 (0,59; 1,7)	$p_0=0,003$; $p_1=0,0002$

Примечание: p_0 – значимость различий показателей у больных по сравнению с контрольной группой; p_1 – значимость различий по сравнению с показателями у больных с ХГЛ, DII–III.

Таблица 2

Содержание PPM1B в патологически измененной ткани больных ХГЛ и плоскоклеточным раком головы и шеи

Группа больных	Число больных	Уровень PPM1B, нг/мл (Ме (Q1; Q2))	p
ХГЛ (DII–III)	12	1,42 (1,02; 1,5)	–
T1N0M0	9	3,7 (3,1; 4,3)	$p_1=0,035$
T2N0–1M0	10	3,72 (2,5; 4,2)	$p_1=0,002$
T3–4N0–2M0	9	4,24 (4,51; 4,6)	$p_1=0,0027$

Примечание: p_1 – значимость различий по сравнению с показателями у больных с ХГЛ, DII–III.

контроля составили 12 здоровых волонтеров. Средний возраст больных – $55 \pm 5,4$ года.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», получено разрешение этического комитета института. Материалом для исследования явилась сыворотка крови, которую получали в соответствии со стандартным протоколом, и патологически измененная ткань, взятая в ходе выполнения видеоларингоскопии или при проведении операции. Гомогенат опухолевой и смежной морфологически нормальной ткани готовили в соответствии с инструкцией, прилагаемой к наборам ИФА. Результаты выражали как количество исследуемого белка в нг на 1 мл сыворотки крови или гомогената ткани. Анализ образцов проводили с помощью ИФА набора Human protein phosphatase 1B, magnesium-dependent, beta isoform (PPM1B) ELISA Kit (MyBioSource) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020 (Biochrom).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Для проверки значимости различий в группах использовали непараметрические критерии: тест Крускала – Уоллиса и тест Манна – Уитни. Результаты, приведенные в табл. 1 и 2, представлены как медиана (Ме) с интерквартильным размахом (Q; Q3), где N – количество человек. Значимость различий между группами исследовали с помощью критерия Манна – Уитни (U-test). Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Результаты исследования

Анализ содержания PPM1B в образцах сыворотки крови показал достоверное различие уровня исследуемого белка во всех представленных группах. У больных ПРГШ стадии T1N0M0 уровень PPM1B в сыворотке крови практически в 2 раза был выше, чем в контрольной группе, и в 1,5 раза выше, чем у пациентов с ХГЛ (DII–III), в обоих случаях различия статистически значимы ($p=0,006$ и $p=0,028$ соответственно). С увеличением распространенности первичной опухоли наблюдалось постепенное нарастание уровня PPM1B в сыворотке крови больных ПРГШ (табл. 1). Корреляционный анализ показал положительную зависимость уровня PPM1B в сыворотке крови от размера опухолевого узла ($r=0,59$; $p<0,05$).

Анализ содержания PPM1B в опухолевой ткани больных ПРГШ и ткани диспластически измененного эпителия больных ХГЛ (DII–III) показал нарастание уровня исследуемого белка в зависимости от стадии патологического процесса (табл. 2). Межгрупповое сравнение уровня PPM1B в опухолевой ткани больных ПРГШ со стадиями заболевания T1–4N0–2M0 выявило значимые различия по сравнению с группой больных с ХГЛ (DII–III). Уровень PPM1B в опухолевой ткани возрастал с увеличением стадии патологического процесса и был выше почти в 2 раза у больных ПРГШ со стадией T2N0–1M0 по сравнению с группой больных ХГЛ (DII–III) и в 3 раза выше, чем у больных с распространенным опухолевым процессом (со стадией, стратифицированной как T3–4N0–2M0). Было отмечено увеличение содержания этого белка в 2,6 раза ($p=0,035$) в опухолевой ткани пациентов с ПРГШ T1N0M0 стадии по сравнению с больными ХГЛ с дисплазией эпителия II–III степени.

При сравнении уровней PPM1B в опухолевой и в смежной морфологически нормальной ткани у больных ПРГШ T1–4N0–2M0 стадии было установлено, что содержание белка было почти в 2 раза выше в ткани опухоли (рис. 1).

Наличие у больных метастазов в регионарные лимфоузлы также отражалось на содержании PPM1B как в сыворотке крови, так и в образцах тканей (табл. 3). Значимые различия в содержании PPM1B были отмечены в опухолевой ткани больных ПРГШ между группами с метастатически пораженными лимфоузлами шеи и без поражения регионарного лимфатического аппарата ($p=0,009$).

Корреляционный анализ содержания PPM1B в образцах показал, что в сыворотке крови больных уровень белка был связан с размером первичной опухоли ($r=0,38$, $p\leq 0,05$), в опухолевой ткани – с размером первичного очага ($r=0,6$, $p\leq 0,05$) и состоянием регионарного лимфатического аппарата ($r=0,48$, $p\leq 0,05$) (рис. 2). В исследуемой выборке пациентов более сильная связь была отмечена между содержанием PPM1B в смежной морфологически нормальной ткани и наличием у больных ПРГШ метастазов в регионарные лимфоузлы ($r=0,82$, $p\leq 0,05$).

Обсуждение

В работе верифицированы данные проведенного ранее протеомного анализа, кроме того, показана зависимость содержания PPM1B в сыворотке крови от распространенности первичной опухоли и тканевого уровня этого белка от размера первичного опухолевого узла и наличия лимфогенных метастазов у больных ПРГШ. Вероятно, постепенное нарастание уровня PPM1B в сыворотке крови и тканевом материале может говорить об увеличении интенсивности процессов опухолевой трансформации и прогрессии. Полученные данные о взаимосвязи уровня PPM1B в нормальной ткани больных ПРГШ с наличием у них метастазов говорят о формировании сложных взаимоотношений между опухолью и ее микроокружением [3, 4]. Также результаты работы свидетельствуют о возможности использования PPM1B как дополнительного критерия для ранней диагностики ПРГШ и мониторинга групп больных хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с морфологически подтвержденной дисплазией слизистой оболочки.

Несмотря на участие PPM1B в регуляции различных базовых клеточных процессов [5, 6], исследования роли этого белка в онкогенезе в литературе представлены крайне мало [7–9]. Так, на клеточных линиях рака мочевого пузыря показана возможность использования PPM1B в качестве одного из

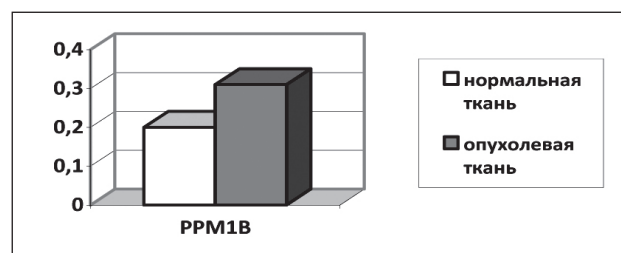


Рис. 1. Содержание PPM1B (нг/мл) в патологически измененной и условно нормальной ткани у больных ХГЛ и ПРГШ

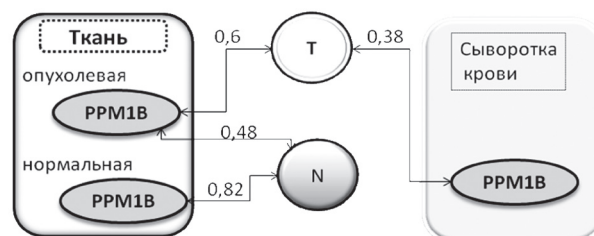


Рис. 2. Зависимость содержания PPM1B в сыворотке крови и ткани от стадии опухолевого процесса у больных ПРГШ

потенциальных диагностических маркеров при раке мочевого пузыря и возможность разработки эффективных терапевтических стратегий при лечении рака этой локализации [8]. Увеличение уровня PPM1B у больных ПРГШ, вероятно, связано с механизмами, участвующими в «диалоге» опухоль – хозяин. Субстратами для PPM1B, кроме ингибитора NF-κB IKKβ, могут быть AMPK, CDK2, CDK6, JNKK1, p38 и TAK1 [5] и некроптозокиназа RIP3 [10], модулируя активность которых PPM1B может участвовать в сложных сигнальных путях опухолевого роста. Увеличение уровня PPM1B при развитии и прогрессии ПРГШ может быть связано с активацией NF-κараВ по альтернативному пути или быть отражением запуска более сложных сигнальных каскадов, участвующих в опухолевой трансформации и росте.

Данные об увеличении содержания PPM1B как в сыворотке крови, так и в тканевом материале имеют теоретическое значение для понимания процессов опухолевой трансформации и прогрессии и дают возможность в дальнейшем разработать новый критерий для ранней диагностики и прогноза течения ПРГШ. Кроме того, данные о положительной корреляции PPM1B в нормальной ткани с наличием метастазов у больных ПРГШ могут дополнить имеющиеся знания о роли микроокружения опухоли в ее развитии. Для выяснения прогностической значимости уровня PPM1B необходимы дополнительные исследования с увеличением числа больных в группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Хричкова Т.Ю. Плоскоклеточный рак головы и шеи: Молекулярные основы патогенеза. М.: Наука. 2016; 224.
2. Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Величко С.А., Чижевская С.Ю., Зельчан Р.В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2: 39–44.
3. Леенман Е.Е., Мухина М.С. Клеточное микроокружение злокачественных опухолей и его значение в их прогнозе. Вопросы онкологии. 2013; 59 (4): 444–452.
4. Ельникова А.А. Микроокружение опухоли – темная лошадка в противоопухолевой терапии. Здоровье и образование в XXI веке. 2015; 17 (1): 84–86.
5. Sun W., Yu Y., Dotti G., Shen T., Tan X., Savoldo B., Pass A.K., Chu M., Zhang D., Lu X., Fu S., Lin X., Yang J. PPM1A and PPM1B act as IKKbeta phosphatases to terminate TNFalpha induced IKKbeta NF kappaB activation. Cell Signal. 2009 Jan; 21 (1): 95–102. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.09.012.

6. Takeuchi T., Kobayashi T., Tamura S., Yokosawa H. Negative regulation of protein phosphatase 2Cbeta by ISG15 conjugation. FEBS Lett. 2006 Aug 7; 580 (18): 4521–6.
7. Wang H., Chen Y., Han J., Meng Q., Xi Q., Wu G., Zhang B. DCA-F4L2 promotes colorectal cancer invasion and metastasis via mediating degradation of NFkb negative regulator PPM1B. Am J Transl Res. 2016 Feb 15; 8 (2): 405–18.
8. Yang J., Yuan D., Li J., Zheng S., Wang B. MiR-186 downregulates protein phosphatase PPM1B in bladder cancer and mediates G1-S phase transition. Tumour Biol. 2016 Apr; 37 (4): 4331–41. doi: 10.1007/s13277-015-4117-4.
9. Zuo S., Xue Y., Tang S., Yao J., Du R., Yang P., Chen X. 14-3-3 epsilon dynamically interacts with key components of mitogen-activated protein kinase signal module for selective modulation of the TNF-alpha-induced time course-dependent NF-kappaB activity. J Proteome Res. 2010 Jul 2; 9 (7): 3465–78. doi: 10.1021/pr9011377.
10. Chen W., Wu J., Li L., Zhang Z., Ren J., Liang Y., Chen F., Yang C., Zhou Z., Su S.S., Zheng X., Zhang Z., Zhong C.Q., Wan H., Xiao M., Lin X., Feng X.H., Han J. Ppm1b negatively regulates necroptosis through dephosphorylating Rip3. Nat Cell Biol. 2015 Apr; 17(4): 434–44. doi: 10.1038/ncb3120.

Поступила 24.03.17
Принята в печать 29.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1896-3144. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru.

Кульбакин Денис Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3898-9456.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PROTEIN PHOSPHATASE 1B IN THE PATHOGENESIS OF LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

**G.V. Kakurina, D.E. Kulbakin, O.V. Cheremisina,
I.V. Kondakova, E.L. Choyzonov**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

Abstract

To predict the development and clinical course of squamous cell head and neck carcinoma (SCHNC), we studied the level of protein phosphatase 1B (PPM1B) using the proteomic analysis. Verification of the results of proteomic analysis by ELISA showed that the level of PPM1B in blood serum of patients with SCHNC depended on the disease stage. The level of PPM1B in the blood serum of patients with stage T1N0M0 cancer was higher than that observed in the control group and in patients with chronic hyperplastic laryngitis. In tumor tissue, the level of PPM1B was associated with the size of the primary tumor and the presence of metastases. In tumor tissue, the level of PPM1B was also higher in patients with stage T1N0M0 than in patients with chronic hyperplastic laryngitis. The data obtained indicate that the level of PPM1B can be used for early

detection and prediction of the clinical course of SCHNC. Further studies with larger cohorts of patients are required to evaluate the prognostic significance of the PPM1B level.

Key words: squamous cell head and neck carcinoma, early detection, prognosis, chronic hyperplastic laryngitis and pharyngitis, epithelial dysplasia, protein phosphatase 1B.

REFERENCES

1. Choinzonov E.L., Kondakova I.V., Spirina L.V., Lebedev I.N., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A., Urazova L.N., Kakurina G.V., Bychkov V.A., Khrichkova T.Yu., Melnikov A.A. Squamous cell head and neck carcinoma: Molecular bases of pathogenesis. Moscow, 2016; 224. [in Russian].
2. Surkova P.V., Frolova I.G., Choinzonov E.L., Cheremisina O.V., Velichko S.A., Chizhevskaya S.Yu., Zel'chan R.V. Possibilities of spiral computed tomography in assessing the effectiveness of preoperative chemotherapy in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 2: 39–44. [in Russian]
3. Leenman E.E., Mukhina M.S. The cellular microenvironment of malignant tumors and its significance in their prognosis. Problems in Oncology. 2013; 59 (4): 444–52. [in Russian]
4. El'nikova A.A. Tumor microenvironment a dark horse in anticancer chemotherapy. Health and education at XXI century. 2015; 17 (1): 84–86. [in Russian]
5. Sun W., Yu Y., Dotti G., Shen T., Tan X., Savoldo B., Pass A.K., Chu M., Zhang D., Lu X., Fu S., Lin X., Yang J. PPM1A and PPM1B act as IKKbeta phosphatases to terminate TNFalpha induced IKKbeta NF kappaB activation. Cell Signal. 2009 Jan; 21(1): 95–102. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.09.012.
6. Takeuchi T., Kobayashi T., Tamura S., Yokosawa H. Negative regulation of protein phosphatase 2Cbeta by ISG15 conjugation. FEBS Lett. 2006 Aug 7; 580 (18): 4521–6.
7. Wang H., Chen Y., Han J., Meng Q., Xi Q., Wu G., Zhang B. DCA-F4L2 promotes colorectal cancer invasion and metastasis via mediating degradation of NFkb negative regulator PPM1B. Am J Transl Res. 2016 Feb 15; 8 (2): 405–18.
8. Yang J., Yuan D., Li J., Zheng S., Wang B. MiR-186 downregulates protein phosphatase PPM1B in bladder cancer and mediates G1-S phase transition. Tumour Biol. 2016 Apr; 37 (4): 4331–41. doi: 10.1007/s13277-015-4117-4.
9. Zuo S., Xue Y., Tang S., Yao J., Du R., Yang P., Chen X. 14-3-3 epsilon dynamically interacts with key components of mitogen-activated protein kinase signal module for selective modulation of the TNF-alpha-induced time course-dependent NF-kappaB activity. J Proteome Res. 2010 Jul 2; 9 (7): 3465–78. doi: 10.1021/pr9011377.
10. Chen W., Wu J., Li L., Zhang Z., Ren J., Liang Y., Chen F., Yang C., Zhou Z., Su S.S., Zheng X., Zhang Z., Zhong C.Q., Wan H., Xiao M., Lin X., Feng X.H., Han J. Ppm1b negatively regulates necroptosis through dephosphorylating Rip3. Nat Cell Biol. 2015 Apr; 17 (4): 434–44. doi: 10.1038/ncb3120.

Received 24.03.17

Accepted 29.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Kakurina Gelena V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1896-3144.

Kulbakin Denis E., MD, PhD, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3898-9456.

Cheremisina Olga V., MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Kondakova Irina V., MD, Professor, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Choinzonov Evgeny L., MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2240-8730

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

УДК: 616.831-006.484-089

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 54–64. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

For citation: Byvaltsev V.A., Stepanov I.A. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioblastoma using 5-Aminolevulinic acid: a meta-analysis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 54–64. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХИРУРГИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: МЕТААНАЛИЗ

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Степанов¹

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, Россия¹

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», г. Иркутск, Россия²

664005 г. Иркутск, ул. Боткина, 10²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1³

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, Россия⁴

664079, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100⁴

Аннотация

Глиобластома (ГБМ) является высокозлокачественной первичной глиальной опухолью головного мозга, которая характеризуется устойчивостью к современным методам лечения. Использование флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА-ФН) является современным методом интраоперационной навигации в хирургии ГБМ. Однако широкое применение флуоресцентной навигации приводит к развитию нежелательных явлений, что требует уточнения показаний к её использованию и строгого отбора пациентов. **Цель исследования** – определить клиническую эффективность, чувствительность и специфичность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ. **Материал и методы.** Проведен метаанализ опубликованных с 2000 по 2017 г. клинических серий результатов хирургического лечения ГБМ, в которых использовалась 5-АЛА-ФН. **Результаты и обсуждение.** В метаанализ включены 25 зарубежных и 1 отечественное исследование. У 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) удалось достигнуть максимальной степени резекции опухоли. 5-АЛА-ФН увеличивает длительность безрецидивного периода (ДБР) у пациентов с ГБМ в среднем на 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02). Разница в общей выживаемости пациентов с ГБМ при лечении с использованием 5-АЛА-ФН и без нее составляет 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23). Использование 5-АЛА-ФН обладает высокой специфичностью – 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) и чувствительностью – 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) в отношении ГБМ. **Заключение.** Проведенный метаанализ 26 клинических серий, в которых при микронейрохирургическом удалении ГБМ использовалась 5-АЛА-ФН, показал, что данная методика обладает высокой степенью чувствительности и специфичности. Более того, использование 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ даёт значительные преимущества пациентам в отношении увеличения ДБР и степени резекции опухоли.

Ключевые слова: глиобластома, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресцентная навигация, клиническая эффективность, чувствительность, специфичность, метаанализ.

Глиобластома (ГБМ) является высокозлокачественной первичной глиальной опухолью головного мозга, которая характеризуется устойчивостью к современным хирургическим, химио- и радиотерапевтическим методам лечения [1–3]. Медиана выживаемости пациентов с ГБМ после выполнения максимально возможной микронейрохирургиче-

ской резекции, проведения курсов адъювантной химиотерапии темозоломидом и радиотерапии составляет не более 12–14 мес [4]. Степень резекции опухолевой ткани является важнейшим прогностическим фактором для пациентов с ГБМ [5]. Учитывая тот факт, что ГБМ характеризуется инфильтративным ростом без четкого отграничения

от окружающей мозговой ткани, тотальная резекция опухоли представляет собой сложную задачу для нейрохирурга [5, 6]. К настоящему времени для достижения максимальной степени резекции ГБМ разработаны многочисленные техники и методики: интраоперационная МРТ и МСКТ, ультразвукография, а также флуоресцентная навигация с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА-ФН).

Использование 5-АЛА-ФН является современным методом интраоперационной навигации в хирургии ГБМ. При метаболизировании 5-АЛА в клетках ГБМ накапливается протопорфирин-IX, который и вызывает эффект флуоресценции при освещении опухолевой ткани в специальном синевioletовом световом спектре. Флуоресцирующая ткань ГБМ позволяет нейрохирургу четко визуализировать опухолевую ткань, её наиболее вероятные границы со здоровой тканью головного мозга и выполнить максимально радикальную резекцию [7]. Рандомизированные контролируемые исследования наглядно продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости у пациентов с ГБМ после микронейрохирургической резекции с применением 5-АЛА-ФН [8–10]. В настоящее время использование 5-АЛА-ФН в хирургии глиом высокой степени злокачественности одобрено во всем мире. Однако широкое применение флуоресцентной навигации приводит к развитию нежелательных явлений, что требует уточнения

показаний к её использованию и строгого отбора пациентов.

Цель данного метаанализа – определить клиническую эффективность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ, а также оценить чувствительность и специфичность данной методики.

Материал и методы

Проанализированы опубликованные с 2000 по 2017 г. результаты хирургического лечения ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН. Для оценки клинической эффективности применения 5-АЛА-ФН определены следующие критерии включения литературных источников в метаанализ:

- 1) опубликованные с 2000 по 2017 г. результаты зарубежных и отечественных исследований, в которых использовалась 5-АЛА-ФН при хирургическом лечении ГБМ;
- 2) в исследовании отмечена чувствительность и специфичность применения 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ;
- 3) в исследовании сообщается о тотальной резекции ГБМ при использовании 5-АЛА-ФН;
- 4) в исследовании указывается длительность безрецидивного периода (ДБР) и общая выживаемость пациентов с ГБМ.

Критериями исключения являлись:

- 1) исследования, посвященные применению 5-АЛА-ФН в хирургии других типов опухолей;

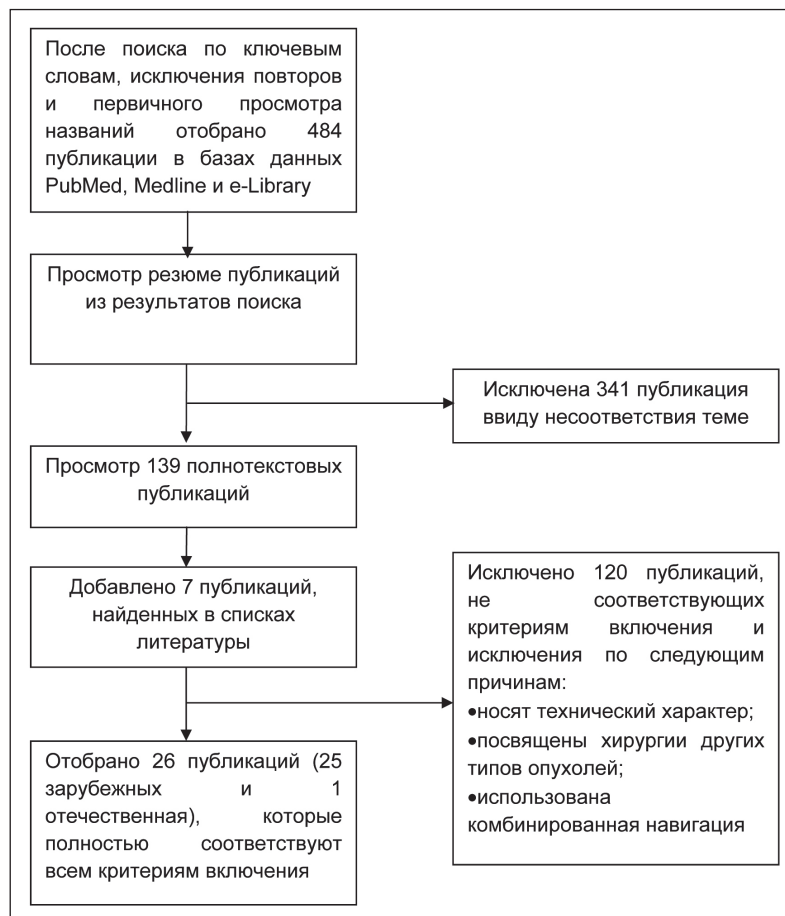


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора данных для включения в метаанализ

- 2) исследования типа случай-контроль;
- 3) исследования, касающиеся технической составляющей 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ;
- 4) исследования, посвященные комбинированным методам навигации в хирургии ГБМ.

Этапы систематического поиска и отбора-фильтрации данных для метаанализа представлены на рис. 1. На первом этапе в базах данных Medline, Pubmed и e-Library проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «fluorescence», «glioblastoma», «glioma», «5-aminolevulinic acid (5-ALA)», «neurosurgery» для англоязычных систем, «флуоресцентная навигация», «5-аминолевулиновая кислота» «глиобластома», «хирургия» – для системы e-Library и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований. Информацию, полученную из статей для метаанализа заносили в таблицы и выполняли анализ. Таким образом, систематизирована информация об 1 отечественном и 25 зарубежных исследованиях. Для вычисления статистических показателей метаанализа и построения метаграфа использовано программное обеспечение Microsoft Excel 2010. Полученные данные представлены в виде долей, их стандартных ошибок и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Результаты взвешены с использованием модели случайных эффектов на основании расчета коэффициентов гетерогенности I^2 и Q . Порог значимости p был выбран равным 0,05.

Результаты

Значение 5-АЛА-ФН в достижении максимальной степени резекции ГБМ

В современной нейроонкологии под термином максимальная степень резекции опухоли принято понимать отсутствие контрастирования в ложе удаленной опухолевой ткани на Т1-взвешенных изображениях, полученных с помощью МРТ в первые 72 ч после оперативного вмешательства [11]. С другой стороны, некоторые авторы утверждают, что удаление 98 % и более от исходного объема опухоли представляет собой максимальную степень резекции [12, 13]. В настоящем метаанализе результаты включенных исследований согласуются с данным определением. У 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) удалось достичь максимальной степени резекции опухоли (рис. 2).

Влияние 5-АЛА-ФН на ДБП

В любом клиническом исследовании ДБП принято рассматривать в качестве первичной конечной точки. В настоящем метаанализе приведены 3 исследования, сообщающих о ДБП у пациентов после микронейрохирургического удаления ГБМ с применением 5-АЛА-ФН. Несмотря на наличие достоверной неоднородности, анализ указанных наблюдений показал, что 5-АЛА-ФН увеличивает ДБП у пациентов с ГБМ в среднем на 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02) (рис. 3).

Влияние 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ

Общая выживаемость пациентов с ГБМ не является корректной первичной конечной точкой в рандомизированных исследованиях, поскольку не позволяет контролировать эффективность различных методов лечения после рецидива ГБМ. В настоящем метаанализе представлены результаты

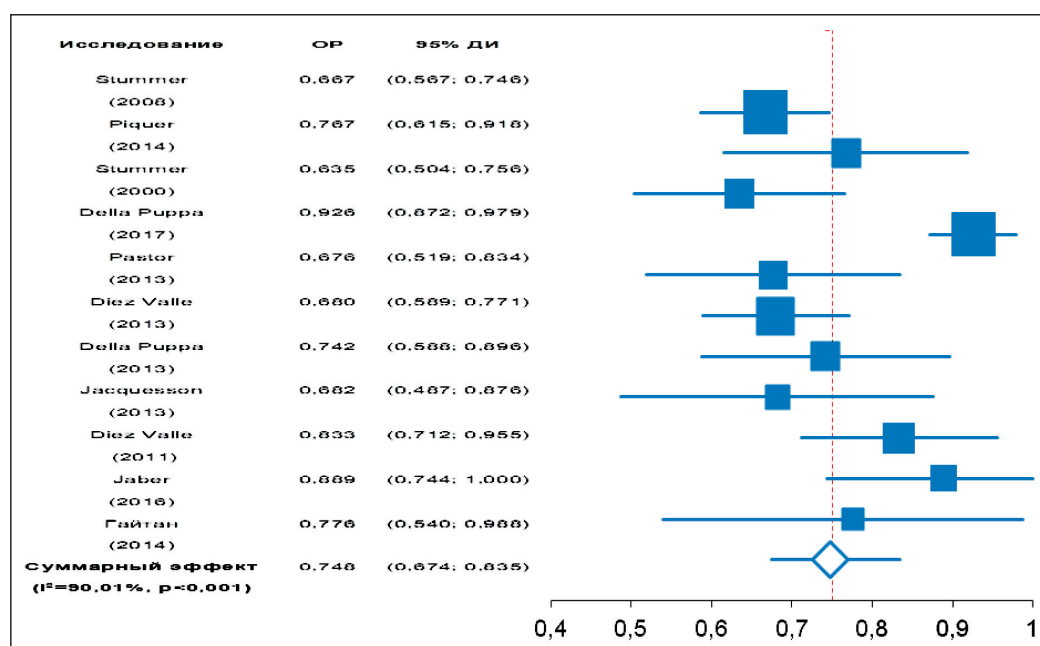


Рис. 2. Метаанализ применения 5-АЛА-ФН с целью достижения максимальной степени резекции ГБМ ($I^2=90,01$, $Q=50,86$)

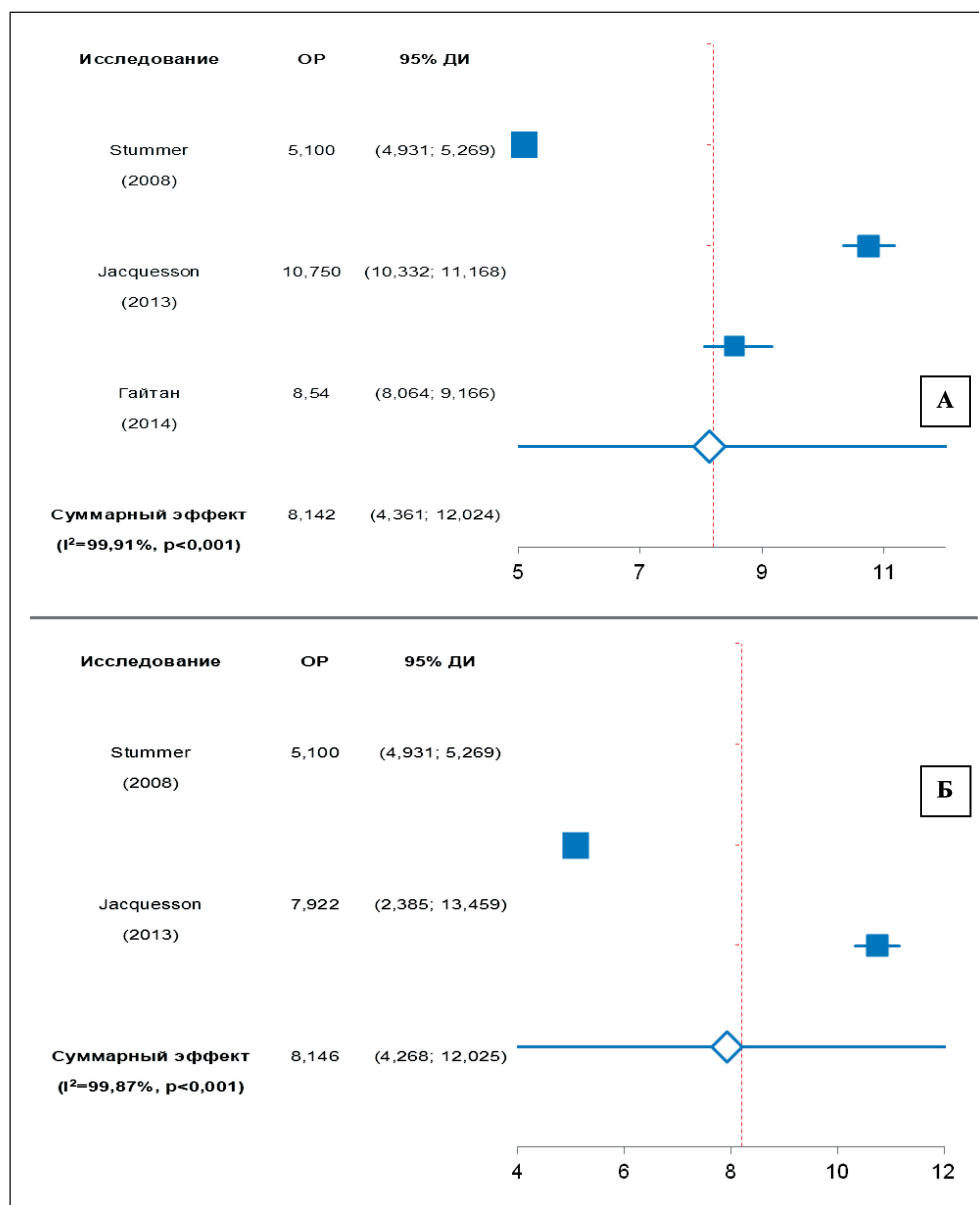


Рис. 3. Метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на ДБП у пациентов с ГБМ: А – с включением исследования Гайтан и соавт. [27] ($I^2=99,91$, $Q=24,47$); Б – без включения данного исследования ввиду использования комбинированной ФН (с нейронавигацией) ($I^2=99,87$, $Q=20,83$)

трех исследований, в которых указывалась информация об общей выживаемости пациентов. При этом в исследовании Eljamel [13] при резекции ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН также применялись методы фотодинамической терапии. По этой причине метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ выполнен с включением данного исследования и без него. В среднем разница в общей выживаемости пациентов с ГБМ при использовании 5-АЛА-ФН и без применения таковой составила 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23) (рис. 4).

Специфичность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ

Специфичность – это способность диагностического метода не давать ложноположительный

результат при отсутствии заболевания и определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых [15]. В данном метаанализе приведены результаты нескольких исследований, посвященных изучению специфичности и чувствительности 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ с патоморфологическим подтверждением диагноза. В двух клинических сериях представлены данные для других типов опухолей головного мозга, а потому метаанализ проведен как с включением данных исследований, так и без них. Специфичность методики 5-АЛА-ФН составила 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) (рис. 5).

Чувствительность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ

Чувствительность – это способность диагностического метода давать правильный результат и определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов [14]. Чувствительность методики 5-АЛА-ФН составила 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) (рис. 6).

Обсуждение
Степень резекции ГБМ является независимым прогностическим фактором для ДБП и, как следствие, общей выживаемости пациентов [15]. Принято считать, что резекция 98 % и более от общего объема ГБМ достоверно увеличивает ДБП

у данной группы пациентов [16]. При выполнении микронейрохирургического удаления ГБМ без использования 5-АЛА-ФН максимально возможный объем резекции достигается в 25–36 % случаев [17]. Использование 5-АЛА-ФН позволяет достоверно достичь максимально возможной степени резекции у 64 % пациентов [18]. В настоящем метаанализе приведены результаты нескольких исследований, которые полностью согласуются с указанными данными. По результатам указанных клинических серий у 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) достигнута максимальная степень резекции ГБМ [16–27]. Стоит отметить, что послеоперационное МРТ-исследование головного мозга

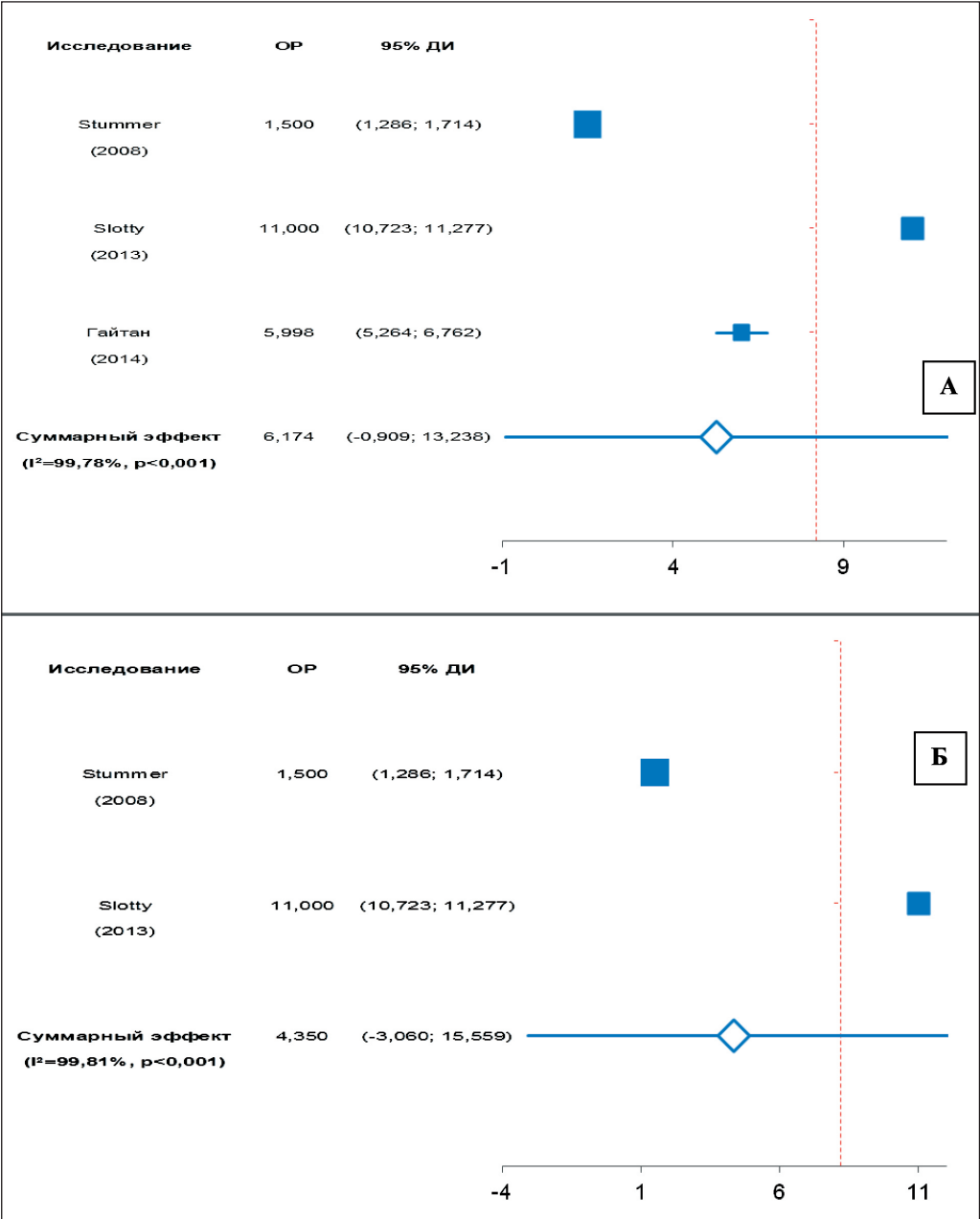


Рис. 4. Метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ: А – с включением исследования Гайтан и соавт. [27] ($I^2=99,78$, $Q=28,41$); Б – без включения данного исследования ввиду использования комбинированной ФН (с нейронавигацией) ($I^2=98,81$, $Q=28,34$)

в первые 72 ч после оперативного вмешательства, является малоинформативным методом в истинной оценке степени резекции ГБМ. Это связано с тем, что границы ГБМ, выявленные на МРТ-граммах головного мозга и интраоперационно при использовании 5-АЛА-ФН, не совпадают. Как правило, границы ГБМ при 5-АЛА-ФН распространяются на здоровую мозговую ткань в среднем на 10 мм. Тем не менее МРТ является стандартным методом исследования в послеоперационном периоде у пациентов с ГБМ.

Как известно, ДБП у пациентов с ГБМ представляет собой первичную конечную точку в рандомизированном клиническом исследовании, посвященном эффективности того или иного метода лечения. В настоящем метаанализе приведены результаты нескольких наблюдений, в которых сообщалось о ДБП у пациентов с ГБМ [19, 24, 27].

Несмотря на неоднородность данных наблюдений, среднее значение ДБП у пациентов после резекции ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН составило 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02). В двух исследованиях наглядно продемонстрировано значимое увеличение ДБП у пациентов с использованием 5-АЛА-ФН, по сравнению с обычным микронейрохирургическим удалением ГБМ [19, 24].

Как уже было отмечено ранее, в отличие от ДБП общая выживаемость пациентов не является корректной первичной конечной точкой в рандомизированных исследованиях, поскольку не позволяет контролировать эффективность различных методов лечения после рецидива ГБМ. Однако в настоящий метаанализ включены два исследования, в которых представлена информация об общей выживаемости в группе пациентов после резекции ГБМ с применением 5-АЛА-ФН и

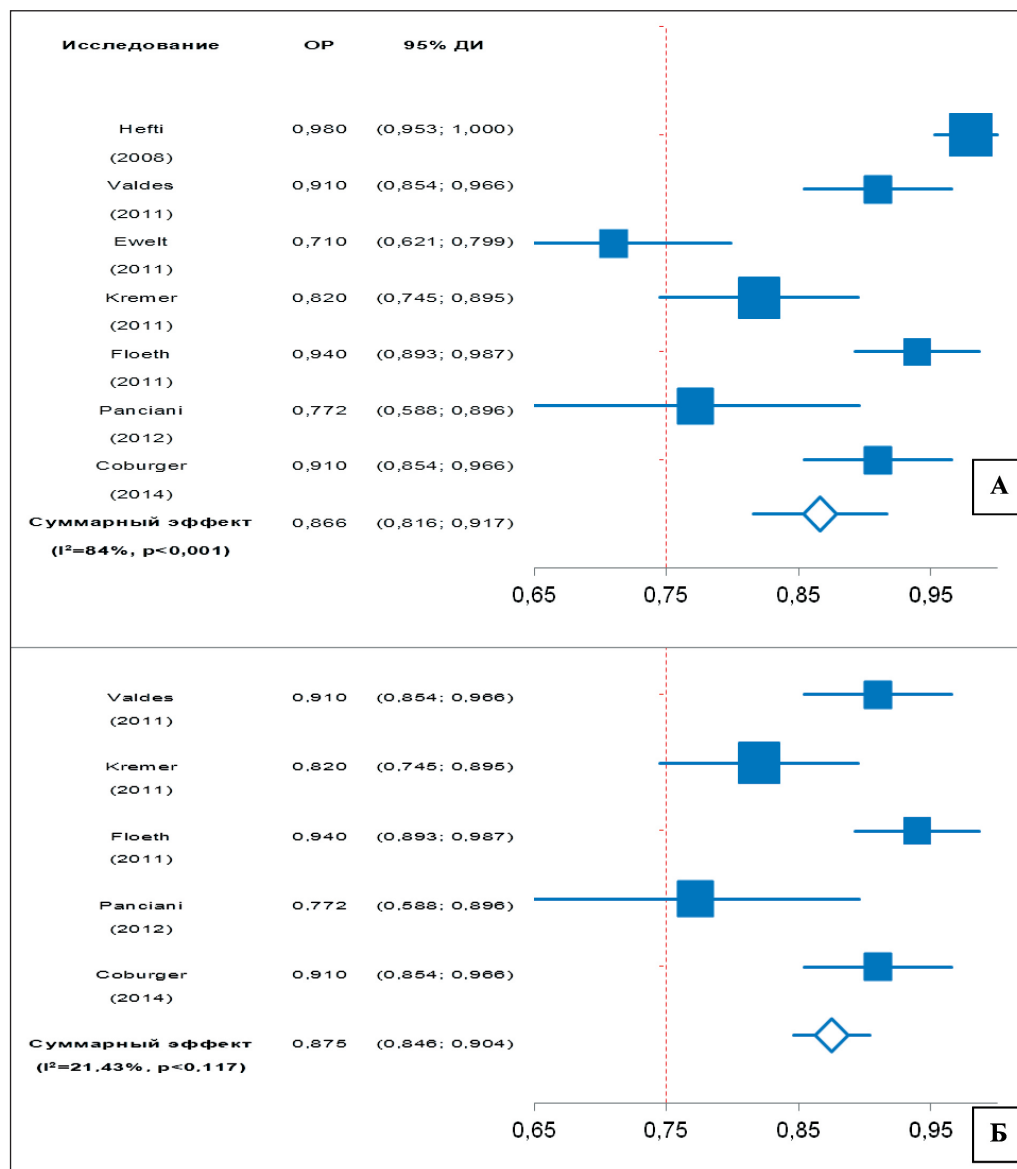


Рис. 5. Метаанализ специфичности методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ: А – с включением исследований, в которых 5-АЛА-ФН применялась при резекции других типов опухолей головного мозга ($I^2=84$, $Q=47,76$); Б – без включения данных исследований ($I^2=21,43$, $Q=7,16$)

в группе без нее [19, 24]. При этом разница в общей выживаемости между указанными группами пациентов с ГБМ составила 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23). Необходимо отметить тот факт, что при анализе указанных данных отмечаются широкий 95 % ДИ и высокая степень гетерогенности. Это обусловлено тем, что часть пациентов с ГБМ из указанных клинических серий подвергалась повторному оперативному лечению с применением 5-АЛА-ФН. Учитывая результаты данных иссле-

дований, а также отсутствие регистрации других методов лечения, не представляется возможным утверждать, что применение 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ дает значительное преимущество в общей выживаемости пациентов.

Данный метаанализ наглядно доказал, что использование 5-АЛА-ФН обладает высокой специфичностью 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) и чувствительностью 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) в отношении ГБМ [28–34]. Несмотря

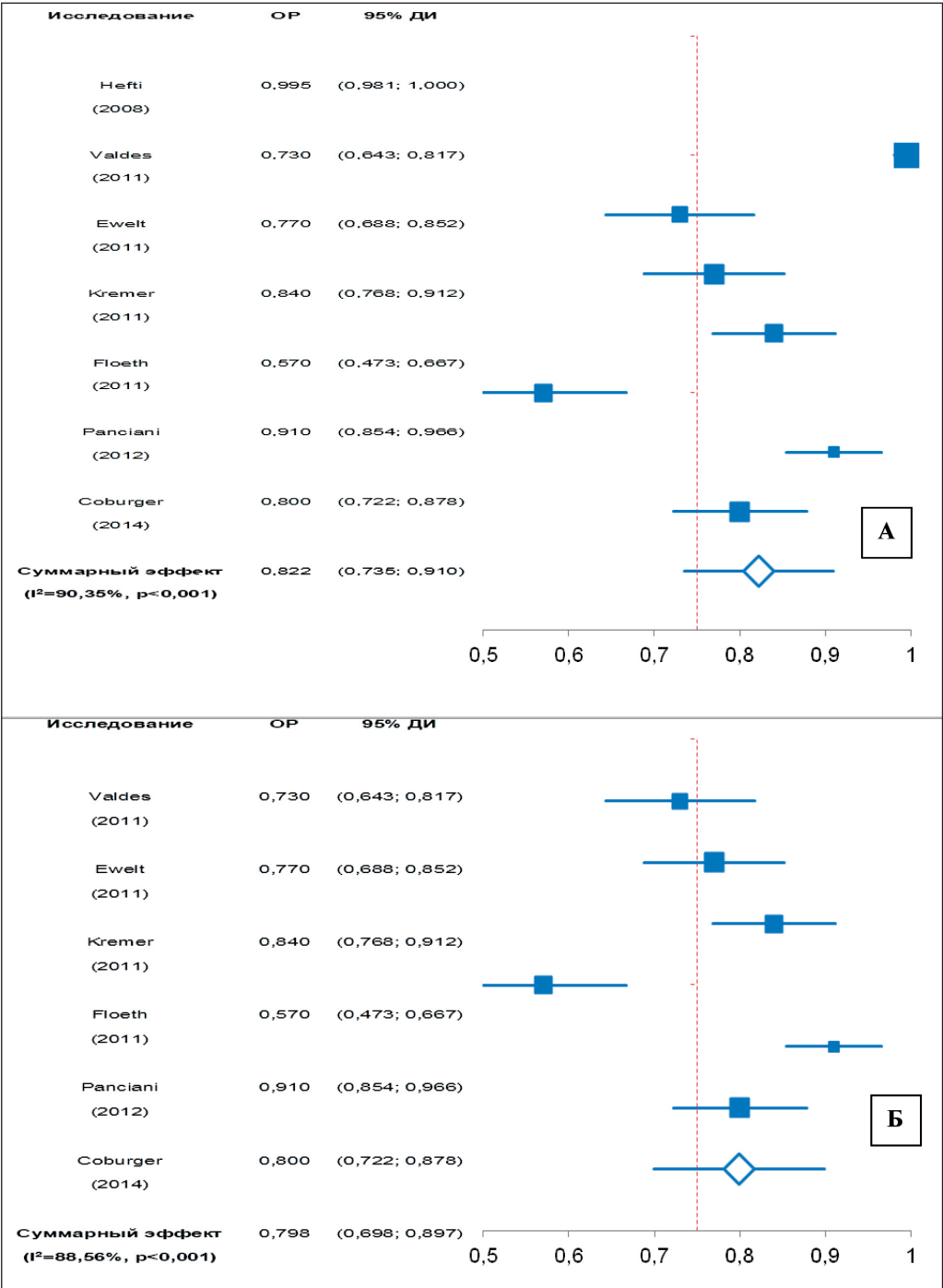


Рис. 6. Метаанализ чувствительности методики 5-АЛА ФН в хирургии ГБМ: А – с включением исследований, в которых 5-АЛА-ФН применялась при резекции других типов опухолей головного мозга ($I^2=90,35$, $Q=63,25$); Б – без включения данных исследований ($I^2=88,56$, $Q=64,16$)

на включение в метаанализ двух клинических серий с применением 5-АЛА-ФН в хирургии не только ГБМ, но и других опухолей, показатели чувствительности и специфичности данного метода навигации остались по-прежнему высокими [29, 31]. Другие методы интраоперационной навигации (МРТ, МСКТ, ультрасонография, нейронавигация) существенно уступают по чувствительности и специфичности 5-АЛА-ФН.

По данным метаанализа Su et al. [35], чувствительность и специфичность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ составляют соответственно 84 % и 91 %. Стоит отметить, что в указанный метаанализ включены исследования, где при резекции ГБМ применялась навигация с флуоресцеином. В нашем метаанализе указанные исследования исключены, так как механизмы флуоресценции клеток ГБМ при использовании 5-АЛА и флуоресцеина различны. В своем метаанализе Zhao et al. [36] показали, что чувствительность 5-АЛА-ФН составляет 87 %, специфичность – 89 %. Наиболее близким по критериям включения к нашему исследованию, является метаанализ Eljamel [37]. Автор пришел к заключению, что специфичность и чувствительность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ составляют 88 % и 82,6 % соответственно. В целом, несмотря на различные подходы к выбору критериев включения в исследования, полученные нами результаты полностью согласуются с данными указанных метаанализов.

Безусловно, степень хирургической резекции представляет собой важнейший прогностический фактор в ДБП и общей выживаемости пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. На данный момент 5-АЛА-ФН является доступным и безопасным методом, позволяющим достигнуть

выполнения максимально возможной степени резекции опухоли. Тем не менее применение 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ с целью удаления максимального её объема не должно войти в противоречие с основным принципом нейрохирургии, сформулированным Н.Н. Бурденко: «операция в пределах физиологической дозволенности». А потому операции при ГБМ, расположенных вблизи речевых и двигательных зон коры больших полушарий головного мозга, должны выполняться в строгой комбинации с другими методами навигации, методами пробудительной нейрохирургии (awake brain surgery) и соответствующим нейрофизиологическим мониторингом.

Заключение

Проведенный метаанализ 26 клинических серий, в которых при микронейрохирургическом удалении ГБМ использовалась 5-АЛА-ФН, показал, что данная методика обладает высокой степенью чувствительности и специфичности. Более того, использование 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ даёт значительные преимущества пациентам в отношении увеличения ДБП (нельзя) и степени резекции опухоли. Безусловно, степень резекции опухоли является важным прогностическим фактором для пациентов с ГБМ, однако нельзя быть полностью уверенным в том, что именно применение 5-АЛА-ФН улучшает их общую выживаемость. Потому необходимо дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований с большей выборкой и соответствующим учетом проводимых курсов адъювантной химиотерапии и курсов лучевой терапии.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Яруллина А.И., Бельх Е.Г. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах. Вопросы онкологии. 2017; 63 (1): 19–27.
2. Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardanova L.A., Byvaltssev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55.
3. Golebiewska A., Bougnaud S., Stieber D., Brons N.H., Vallar L., Hertel F., Klink B., Schröck E., Bjerkvig R., Niclou S.P. Side population in human glioblastoma is non-tumorigenic and characterizes brain endothelial cells. Brain. 2013; 136 (5): 1462–1475.
4. Beier D., Schulz J.B., Beier C.P. Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells—much more complex than expected. Mol Cancer. 2011 Oct 11; 10: 128. doi: 10.1186/1476-4598-10-128.
5. Shirai K., Chakravarti A. Towards personalized therapy for patients with glioblastoma. Expert review of anticancer therapy. 2011; 11 (12): 1935–1944.
6. Raman F., Scribner E., Saut O., Wenger C., Colin T., Fathallah-Shaykh H.M. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. Castro MG, ed. PLoS One. 2016 Jan 12; 11 (1): e0146617. doi: 10.1371/journal.pone.0146617.
7. Han K., Ren M., Wick W., Abrey L., Das A., Jin J., Reardon D.A. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. Neuro Oncol. 2014 May; 16 (5): 696–706. doi: 10.1093/neuonc/not236.
8. Бывальцев В.А., Яруллина А.И., Степанов И.А., Шапков К.В. Резекция глиобластомы с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Сибирский медицинский журнал. 2015; 138 (7): 128–132.
9. Teixidor P., Arráez M.A., Villalba G., Garcia R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. Black KL, ed. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
10. Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
11. Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
12. Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
13. Eljamel M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): Past, present and future. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Mar; 5 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.01.006.
14. Kosinski A.S. A weighted generalized score statistic for comparison of predictive values of diagnostic tests. Stat Med. 2013 Mar 15; 32 (6): 964–77. doi: 10.1002/sim.5587.

15. Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: A single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Medical Science*. 2008; 23: 361–367.
16. Kalpathy-Cramer J., Gerstner E.R., Emblem K.E., Andronesi O., Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. *Cancer research*. 2014; 74 (17): 4622–4637.
17. Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H.J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000; 93: 1003–1013.
18. Della Puppa A., Ciccarino P., Lombardi G., Rolma G., Cecchin D., Rossetto M. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 232561. doi: 10.1155/2014/232561.
19. Piquer J., Llacer J.L., Rovira V., Riesgo P., Rodriguez R., Cremades A. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an exoscope system. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 207974. doi: 10.1155/2014/207974.
20. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 7: 392–401.
21. Della Puppa A., Lombardi G., Rossetto M., Rustemi O., Berti F., Cecchin D., Gardiman M.P., Rolma G., Persano L., Zagonel V., Scienza R. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*. 2017 Jan; 131 (2): 331–340. doi: 10.1007/s11060-016-2301-z.
22. Pastor J., Vega-Zelaya L., Pulido P. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir*. 2013; 15: 2201–2213.
23. Díez Valle R., Slof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia*. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
24. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
25. Jacquesson T., Ducray F., Maucourt-Boulch D., Armoiry X., Louis-Tisserand G., Mbaye M., Pelissou-Guyotat I., Guyotat J. Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: A retrospective study of 22 patients. *Neurochirurgie*. 2013 Feb; 59 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.07.002.
26. Díez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearena M.A., García de Eulate R., Domínguez Echázvarri P., Aristu Mendiros J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: Volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011 Mar; 102 (1): 105–13. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
27. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The Value of 5-Aminolevulinic Acid in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features: An Analysis Based on Fluorescence, Magnetic Resonance Imaging, 18F-Fluoroethyl Tyrosine Positron Emission Tomography, and Tumor Molecular Factors. *Neurosurgery*. 2016 Mar; 78 (3): 401–11; discussion 411. doi: 10.1227/NEU.0000000000001020.
28. Sloty P.J., Siantidis B., Beez T., Steiger H.J., Sabel M. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 959–63. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1.
29. Hefti M., von Campe G., Moschopoulos M., Siegner A., Looser H., Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: A one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly*. 2008 Mar 22; 138 (11–12): 180–5. doi: 2008/11/smw-12077.
30. Valdés P.A., Kim A., Leblond F., Conde O.M., Harris B.T., Paulsen K.D., Wilson B.C., Roberts D.W. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. *J Biomed Opt*. 2011 Nov; 16 (11): 116007. doi: 10.1117/1.3646916.
31. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen K.J., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhance MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep; 113 (7): 541–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
32. Kremer P., Fardanesh M., Ding R., Pritsch M., Zoubaa S., Frei E. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3 Suppl): ons53–60. doi: 10.1227/01.NEU.0000335787.17029.67.
33. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W., Felsberg J., Reifenberger G., Steiger H.J., Stoffels G., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of 18F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr; 38 (4): 731–41. doi: 10.1007/s00259-010-1690-z.
34. Panciani P.P., Fontanella M., Schatlo B., Garbossa D., Agnoletti A., Ducati A., Lanotte M. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan; 114 (1): 37–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.09.001.
35. Su X., Huang Q.F., Chen H.L., Chen J. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014 Dec; 11 (4): 451–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.08.001.
36. Zhao S., Wu J., Wang C., Liu H., Dong X., Shi C., Shi C., Liu Y., Teng L., Han D., Chen X., Yang G., Wang L., Shen C., Li H. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e63682. doi: 10.1371/journal.pone.0063682.
37. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *Hamblin MR, ed. International J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 10443–10456.

Поступила 14.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; главный нейрохирург «ОАО РЖД»; руководитель центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-код: 5996-6477.

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-6316.

INTRAOPERATIVE FLUORESCENCE-GUIDED RESECTION OF HIGH-GRADE GLYOBLASTOMA USING 5-AMINOLEVULINIC ACID: A META-ANALYSIS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I.A. Stepanov¹

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia¹

1, Krasnogo Vosstaniya str., 664003-Irkutsk, Russia.

E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

Railway Clinical Hospital Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russia²

10, Botkina str., 664082-Irkutsk, Russia²

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

1, Bortsov Revolutsii str., 664031-Irkutsk, Russia³

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia⁴

100, microdistrict Yubileiniy, 664049-Irkutsk, Russia⁴

Abstract

Background. Glioblastoma (GBM) is a high-grade primary brain tumor characterized by resistance to modern treatment modalities. Intraoperative fluorescence-guided resection using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is one of the most innovative techniques to improve the local control rate in GBM surgery. Objective: to assess the diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of 5-ALA fluorescence-guided resection (5-ALA-FGR) in patients with GBM. **Material and methods.** Surgical outcomes of 5-ALA-FGR in patients with GBM were studied in a meta-analysis of clinical series published from 2000 to 2017. **Results.** The meta-analysis included 26 studies. Gross total tumor resection was achieved in 74.8 % of patients (95 % CI: 67.4–83.5 %). The use of 5-ALA-FGR increased the disease-free survival time in patients with GBM by an average of 8.14 months (95 % CI: 4.36–12.02). The difference in the overall survival of GBM patients in favor of 5-ALA-FGR was 4.35–6.17 months (95 % CI: 0.9–13.23). The specificity and sensitivity of 5-ALA-FGR was high, being 86.6–87.5 % (95 % CI: 81.6–91.7) and 79.8–82.2 % (95 % CI: 73.5–91.07), respectively. **Conclusion.** The meta-analysis of 26 clinical series showed the high sensitivity and specificity of 5-ALA-FGR. Moreover, the use of 5-ALA-FGR in GBM was reported to increase the disease-free survival and the extent of surgical resection in patients with GBM.

Key words: glioblastoma, 5-aminolevulinic acid, fluorescent navigation, clinical efficacy, sensitivity, specificity, meta-analysis.

REFERENCES

- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Yarullina A.I., Belyh E.G. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastoma. Problems in Oncology. 2017; 63 (1): 19–27. [in Russian]
- Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurli K., Müller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardonova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55.
- Golebiewska A., Bougnaud S., Stieber D., Brons N.H., Vallar L., Hertel F., Klink B., Schröck E., Bjerkvig R., Niclou S.P. Side population in human glioblastoma is non-tumorigenic and characterizes brain endothelial cells. Brain. 2013; 136 (5): 1462–1475.
- Beier D., Schulz J.B., Beier C.P. Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells—much more complex than expected. Mol Cancer. 2011 Oct 11; 10: 128. doi: 10.1186/1476-4598-10-128.
- Shirai K., Chakravarti A. Towards personalized therapy for patients with glioblastoma. Expert review of anticancer therapy. 2011; 11 (12): 1935–1944.
- Raman F., Scribner E., Saut O., Wenger C., Colin T., Fathallah-Shaykh H.M. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. Castro MG, ed. PLoS One. 2016 Jan 12; 11 (1): e0146617. doi: 10.1371/journal.pone.0146617.
- Han K., Ren M., Wick W., Abrey L., Das A., Jin J., Reardon D.A. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. Neuro Oncol. 2014 May; 16 (5): 696–706. doi: 10.1093/neuonc/not236.
- Byvaltsev V.A., Yarullina A.I., Stepanov I.A., Shashkov K.V. Glioblastoma resection with combined fluorescent navigation. Sib Med Journ. 2015; 138 (7): 128–132. [in Russian].
- Teixidor P., Arráez M.A., Villalba G., García R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. Black KL, ed. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
- Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
- Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
- Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
- Eljamel M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): Past, present and future. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Mar; 5 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.01.006.
- Kosinski A.S. A weighted generalized score statistic for comparison of predictive values of diagnostic tests. Stat Med. 2013 Mar 15; 32 (6): 964–77. doi: 10.1002/sim.5587.
- Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: A single centre Phase III randomised controlled trial. Lasers Medical Science. 2008; 23: 361–367.
- Kalpathy-Cramer J., Gerstner E.R., Emblem K.E., Andronesi O., Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. Cancer research. 2014; 74 (17): 4622–4637.

17. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen H.J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000; 93: 1003–1013.
18. Della Pupa A, Ciccarino P, Lombardi G, Rolma G, Cecchin D, Rossetto M. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 232561. doi: 10.1155/2014/232561.
19. Piquer J, Llacer J.L., Rovira V, Riesgo P, Rodriguez R, Cremades A. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an exoscope system. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 207974. doi: 10.1155/2014/207974.
20. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler O.D., Zanella F, Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 7: 392–401.
21. Della Pupa A, Lombardi G, Rossetto M, Rustemi O, Berti F, Cecchin D, Gardiman M.P., Rolma G, Persano L, Zagonel V, Scienza R. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*. 2017 Jan; 131 (2): 331–340. doi: 10.1007/s11060-016-2301-z.
22. Pastor J, Vega-Zelaya L., Pulido P. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir*. 2013; 15: 2201–2213.
23. Díez Valle R., Slof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia*. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
24. Della Pupa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
25. Jacquesson T., Ducray F., Maucourt-Boulch D., Armoiry X., Louis-Tisserand G., Mbaye M., Pelissou-Guyotat I., Guyotat J. Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: A retrospective study of 22 patients. *Neurochirurgie*. 2013 Feb; 59 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.07.002
26. Díez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearena M.A., García de Eulate R., Domínguez Echávarri P., Aristu Mendiros J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: Volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011 Mar; 102 (1): 105–13. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
27. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The Value of 5-Aminolevulinic Acid in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features: An Analysis Based on Fluorescence, Magnetic Resonance Imaging, 18F-Fluoroethyl Tyrosine Positron Emission Tomography, and Tumor Molecular Factors. *Neurosurgery*. 2016 Mar; 78 (3): 401–11; discussion 411. doi: 10.1227/NEU.0000000000001020.
28. Sloty P.J., Stantidis B., Beez T., Steiger H.J., Sabel M. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 959–63. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1.
29. Hefti M., von Campe G., Moschopulos M., Siegner A., Looser H., Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: A one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly*. 2008 Mar 22; 138 (11–12): 180–5. doi: 2008/11/smw-12077.
30. Valdés P.A., Kim A., Leblond F., Conde O.M., Harris B.T., Paulsen K.D., Wilson B.C., Roberts D.W. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. *J Biomed Opt*. 2011 Nov; 16 (11): 116007. doi: 10.1117/1.3646916.
31. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen K.J., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhance MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep; 113 (7): 541–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
32. Kremer P., Fardanesh M., Ding R., Pritsch M., Zoubaa S., Frei E. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3 Suppl): ons53–60. doi: 10.1227/01.NEU.0000335787.17029.67.
33. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W., Felsberg J., Reif- enberger G., Steiger H.J., Stoffels G., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of 18F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr; 38 (4): 731–41. doi: 10.1007/s00259-010-1690-z.
34. Panciani P.P., Fontanella M., Schatlo B., Garbossa D., Agnoletti A., Ducati A., Lanotte M. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan; 114 (1): 37–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.09.001.
35. Su X., Huang Q.F., Chen H.L., Chen J. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014 Dec; 11 (4): 451–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.08.001.
36. Zhao S., Wu J., Wang C., Liu H., Dong X., Shi C., Shi C., Liu Y., Teng L., Han D., Chen X., Yang G., Wang L., Shen C., Li H. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e63682. doi: 10.1371/journal.pone.0063682.
37. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *Hamblin MR*, ed. *International J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 10443–10456.

Received 14.05.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Byvaltsev Vadim A., MD, DSc, Head of neurosurgery course, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon, Head of Neurosurgery Center, Railway Clinical Hospital, Irkutsk; Head of Neurosurgery Department, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-code: 5996-6477.

Stepanov Ivan A., post-graduate of the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-code: 5485-6316.

Для цитирования: Боробова Е.А., Жеравин А.А. Иммуноterapia меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 65–75. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.

For citation: Borobova E.A., Zheravin A.A. Immunotherapy for melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 65–75. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.

ИММУНОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

Е.А. Боробова^{1,2}, А.А. Жеравин¹

Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина,
г. Новосибирск, Россия¹

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», пос. Кольцово,
Новосибирская область, Россия²

630559, пос. Кольцово, Новосибирская область²

Аннотация

Меланома – это одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека. Агрессивный характер роста с риском формирования отдаленных метастазов является причиной высокого уровня смертности от меланомы кожи во всем мире. Ограниченные возможности таких методов, как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, делают актуальной разработку более эффективных способов лечения. В настоящее время одним из привлекательных подходов для борьбы с опухолевыми клетками является иммунотерапия. В обзоре проанализированы основные направления иммунотерапии меланомы, в том числе подходы в области создания терапевтических вакцин на основе опухолевых клеток, синтетических пептидов и полиэпиптопных иммуногенов.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, антигены, клеточные вакцины, пептидные вакцины, ДНК-вакцины, дендритные клетки.

Меланома относится к группе наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. За последние 50 лет по всему миру увеличилась частота заболеваемости меланомой кожи (МК). Химиотерапия дакарбазином позволяет добиться объективных ответов в 10 % случаев, но не приводит к увеличению выживаемости больных диссеминированной меланомой [1]. Высокая смертность и низкая эффективность лечения связаны с ранним метастазированием и толерантностью МК к системной терапии [2].

Высокая иммуногенность клеток меланомы, обусловленная экспрессией ряда поверхностных антигенов, в некоторых случаях может приводить к индукции стойкого противоопухолевого иммунного ответа и, как следствие, спонтанной регрессии первичной меланомы. Кроме того, результаты лабораторных исследований показывают обильную лимфоцитарную инфильтрацию (α/β Т-лимфоциты) ткани опухоли, что также свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа против клеток меланомы. Показано, что лимфоциты, выделенные из опухолевого очага, обладают способностью лизировать аутологичные опухолевые клетки *ex vivo* [3]. Гораздо чаще меланома способ-

на уходить из-под иммунологического надзора, увеличиваясь в объеме и формируя отдаленные метастазы.

Цитокины

Впервые противоопухолевый потенциал для цитокинов интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон альфа (IFN- α) был показан в 1990 г. В результате II фазы клинических испытаний с использованием IL-2 объективного ответа удалось достичь у 16 % пациентов с метастатической меланомой [4, 5].

В лечении онкологических заболеваний цитокины главным образом используются в адъювантном режиме. В настоящее время Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для терапии некоторых онкологических заболеваний были одобрены цитокины: IFN- α , фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и IL-2. В 1998 г. IL-2 был одобрен для терапии метастатической меланомы. В результате клинических испытаний в группах больных меланомой при введении высоких доз IL-2 объективный клинический ответ наблюдался в 4–6 %. Кроме того, показано увеличение уровня безрецидивной и

общей выживаемости больных, получавших IL-2 в режиме монотерапии. Существенным недостатком, ограничившим широкое использование IL-2, стало развитие серьезных побочных эффектов, влияющих на качество жизни.

IFN- α также показал свою эффективность в клинических испытаниях на пациентах с метастатической меланомой. В результате 14 рандомизированных исследований на более чем 8000 больных меланомой было показано увеличение уровня безрецидивной и общей выживаемости [6]. Ограничения использования IFN- α в режиме монотерапии обусловлены непродолжительностью действия. Степень выраженности побочных эффектов (лихорадка, головная боль, кишечные расстройства) зависит от дозы препарата и наблюдается у 80 % пациентов, психические расстройства в виде депрессий появлялись в 45 % случаев [7]. Высокий риск развития побочных эффектов мешает использовать терапию на основе цитокинов.

Ингибиторы тирозинкиназ

Молекулярно-генетические исследования показали, что разнообразие форм меланомы во многом обусловлено её генетической гетерогенностью [8]. Изучены различные генетические повреждения в клетках опухоли, выявленные в генах белков, играющих ключевую роль в передаче внутриклеточных сигналов. Революционный прорыв в области персонализированной терапии был совершен в XXI веке и связан с открытием точечных мутаций в гене BRAF как причины более 80 % случаев развития меланомы. Ген BRAF кодирует внутриклеточные белки, участвующие в каскаде киназного сигнального пути, что в результате приводит к запуску неконтролируемой пролиферации клеток [1]. Было идентифицировано несколько мутаций, среди которых основная доля приходится на мутацию V600E (75 %) [9]. Для терапии меланомы, обусловленной мутацией V600E, были разработаны низкомолекулярные соединения-ингибиторы, которые способны селективно подавлять активность мутантного гена BRAF. Один из таких ингибиторов – Вемурафениб – уже в первом клиническом исследовании на пациентах с V600E-мутацией показал увеличение частоты объективных ответов (до 80 %) в сравнении со стандартной химиотерапией на основе Дакарбазина [10].

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, терапия на основе ингибиторов активности гена BRAF не позволяет добиться полной ремиссии первичной меланомы. Более того, у ряда пациентов с меланомой наблюдается прогрессирование опухолевого роста в течение 6–8 мес после проведенной терапии. Возникновение резистентности к проводимой терапии наблюдается в 44 % и может быть связано с отсутствием мутации V600E в гене BRAF части клеток меланомы у одного и того же больного [11].

Моноклональные антитела

Одной из наиболее успешных стратегий иммунотерапии является использование моноклональных антител (МКА). Привлекательность метода заключается в возможности получения специфичных МКА, обладающих высокой степенью активности, а также в простоте стандартизации таких препаратов. Успешное применение МКА стало возможным после замены Fc и Fv фрагментов мышиных антител человеческими с получением химерных и гуманизированных МКА [12–15].

Особое место среди препаратов на основе МКА занимают ингибиторы блокаторов иммунного ответа, создание которых стало настоящим прорывом в иммунотерапии. Ингибиторы блокаторов иммунного ответа селективно связываются с рецепторами PD-1 и CTLA-4 на поверхности иммунокомпетентных клеток. Молекула CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, регулируя их активность на ранних стадиях иммунного ответа преимущественно в лимфоузлах. В свою очередь, молекула PD-1 (Programmed cell death 1) экспрессируется на поверхности Т-, В-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) и является негативным регулятором их функциональной активности на поздних стадиях иммунного ответа, главным образом в периферических тканях [16, 17]. Молекулы CTLA-4 и PD-1 негативно регулируют активацию пролиферации, внося определенный вклад в механизм ускользания опухоли из-под иммунологического надзора.

Не так давно для терапии меланомы управлением FDA были одобрены такие препараты МКА, как Ипилимумаб, Пидилизумаб, Пембролизумаб и Ниволумаб, избирательно блокирующие рецепторы CTLA-4 и PD-1 на поверхности лимфоцитов [18, 19]. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при лечении метастатической меланомы терапия на основе ипилимумаба и ниволумаба превосходит по эффективности стандартную химиотерапию дакарбазином [20]. Помимо лечения меланомы Ниволумаб и Пембролизумаб применяются также в терапии рака легких и молочной железы, что дает основания говорить о наличии общих антигенов на поверхности опухолевых клеток и единых механизмов, вовлеченных в процесс развития опухолей различного генеза.

Подобно терапии на основе цитокинов, использование МКА связано с высоким риском развития побочных эффектов, степень выраженности которых определяется дозой препарата [21]. Наибольшего успеха в лечении метастатической меланомы удалось достичь при использовании комбинированных схем лечения с применением анти-PD-1 МКА и блокаторов мутантного гена BRAF, что, однако, не решает проблемы полного излечения больных. Кроме того, высокая стоимость препаратов этой генерации ограничивает их доступность.

Адаптивная клеточная иммунотерапия

Существенным препятствием, сдерживающим формирование стойкого иммунного ответа против клеток меланомы, является состояние иммуносупрессии опухолеспецифических клонов эффекторных Т-лимфоцитов в месте опухолевого микроокружения. В некоторой степени это можно преодолеть с помощью использования лимфоцитов, выделенных из опухолевого очага и активированных *in vitro* в среде с содержанием ИЛ-2. Впервые положительный эффект от использования таких опухоль-инфильтрующих лимфоцитов был описан в 1994 г. В результате исследования, проведенного на 86 добровольцах, объективного ответа удалось достичь у 34 % больных меланомой [22, 23]. Введение таких опухолеспецифических лимфоцитов после химиотерапии или радиотерапии приводило к улучшению клинического исхода заболевания [24].

В лаборатории Эшхара (Израиль) разработали метод генетической модификации Т-клеточного рецептора лимфоцитов с использованием лентивирусных или ретровирусных векторов, которые позволяют добиться большей степени направленности и эффективности противоопухолевого иммунного ответа. С помощью такой технологии удается получить Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности химерный Т-клеточный рецептор (CAR/ Chimeric antigen receptor), специфически взаимодействующий с целевым антигеном [25].

Одним из примеров эффективного использования CAR лимфоцитов является терапия таких опухолей, как меланома и в 80 % случаев синовиальная саркома, клетки которых несут на своей поверхности раково-тестикулярный антиген NY-ESO. В результате исследований, проведенных у пациентов с меланомой и синовиальной саркомой, с использованием генетически измененных лимфоцитов был показан высокий уровень противоопухолевого иммунного ответа – у 55 % и 61 % больных соответственно. Серьезные побочные эффекты не наблюдались [26].

В то же время отмечается, что такие генетически измененные лимфоциты могут обладать аутоиммунной реактивностью по отношению к здоровым клеткам организма, содержащим на своей поверхности антигены, схожие с опухолевыми. Таким примером является получение CAR-лимфоцитов, распознающих антигены MART-1 или gp100 на поверхности клеток меланомы. При введении такие антиген-специфические реактивные клоны лимфоцитов обладали цитотоксическим потенциалом не только по отношению к клеткам меланомы, но и к нормальным меланоцитам кожи, глаз и других тканей организма. После проведенного курса терапии на основе CAR лимфоцитов наблюдались побочные эффекты в виде ухудшения зрения и слуха, витилиго, кожных проявлений [27].

Пептидные вакцины (ПВ)

В сравнении с другими вакцинами ПВ обладают рядом преимуществ, к которым относятся низкие экономические затраты, отсутствие специальных требований к условиям хранения, простота контроля качества и эффективности вакцины. Недостатком является тот факт, что такие вакцины в ряде случаев содержат узкий репертуар антигенов, результатом которого может быть недостаточная активация иммунной системы для развития стойкого противоопухолевого ответа. Кроме того, опухоль-ассоциированные антигены представлены и на нормальных клетках организма. Клоны реактивных Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом против антигенов собственных органов и тканей, были элиминированы иммунной системой в процессе негативной селекции в тимусе. Большинство пептидных вакцин включают антигены, которые представляются на поверхности антиген-представляющей клетки в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) аллельного варианта HLA-A0201, что может быть обусловлено частотой распространенности HLA-A0201 генотипа в человеческой популяции. Эффективная противоопухолевая вакцина должна включать наиболее иммуногенные эпитопы для активации репертуара функционально активных Т-лимфоцитов [28]. Одним из способов увеличения иммуногенности пептидных вакцин является введение в комплексе с адъювантами, что позволяет увеличить уровень противоопухолевого иммунного ответа [29–31].

Опухолеспецифические антигены клеток меланомы были описаны более двух десятков лет назад [32, 33]. Пептидные вакцины против меланомы чаще всего создаются на основе таких антигенов, как gp100, MAGE, Melan A (MART-1) и NY-ESO. Введение вакцины на основе синтетического пептида gp100 HLA-A2 позитивным больным с меланомой I–III стадии привело к индукции специфического цитотоксического иммунного ответа с образованием пула Т-клеток памяти [34, 35]. Проведены исследования у больных МК ПБВ–IV стадии после резекции опухоли, которым вводилась вакцина, включающая 12 пептидов из различных антигенов клеток меланомы. При этом наблюдалось увеличение уровня ИФН-γ продуцирующих клеток в периферической крови и регионарных лимфоузлах [36].

В III фазе клинических испытаний при введении пациентам с метастатической меланомой вакцины gp100 совместно с высокими дозами ИЛ-2 удалось достичь увеличения уровня противоопухолевого иммунного ответа до 16 % против 6 % в группе, получавшей ИЛ-2 в режиме монотерапии. Также наблюдалось увеличение периода безрецидивной выживаемости таких больных – 17,8 мес против 11,1 мес [37]. Более 20 клинических исследований доказали безопасность и хорошую переносимость пептидных вакцин [38].

Ганглиозидные вакцины

Многообещающим подходом для создания терапевтических противоопухолевых вакцин являются ганглиозидные вакцины. Ганглиозиды – это гликосфинголипиды, содержащие в своем составе одну или несколько молекул сиаловых кислот, экспрессируемых на поверхности всех клеток позвоночных. Ганглиозиды играют роль в межклеточных контактах, регулируют функцию таких сигнальных молекул, как рецептор эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов. Они являются высокогетерогенными структурами, отличающимися, в частности, разнообразностью молекулы сиаловой кислоты, входящей в их состав. На поверхности мембраны опухолевых клеток и клеток эмбриональных тканей находятся в большей степени ганглиозиды, содержащие в составе молекулы N-гликолилнейраминовой кислоты. Такие ганглиозиды раковых клеток играют важную роль в опухолевой прогрессии, что делает их привлекательными в качестве мишени или основы для создания противоопухолевых вакцин.

Иммуногенность гликозидов опухолевых клеток обусловлена их способностью индуцировать образование специфических антител, увеличение уровня которых в сыворотке больного меланомой коррелирует с увеличением общей и безрецидивной выживаемости. Вакцина GM2-KLH/QS-21 на основе ганглиозида GM2 в течение 3 лет проходила клинические испытания в группах больных со II стадией меланомы. Вакцина вводилась после хирургического иссечения опухоли и обладала способностью активировать гуморальный иммунный ответ. Дальнейшие исследования были приостановлены из-за неспособности вакцины улучшить клинический исход заболевания [39, 40]. Более значимого эффекта от использования ганглиозидных вакцин удалось достигнуть, применяя комбинированные схемы терапии. В результате проведенной III фазы клинических испытаний сочетанного использования ганглиозидной вакцины NeuGcGM3/VSSP и препарата Ракотумомаб на основе МКА была показана эффективность и хорошая переносимость выбранной схемы терапии в группах пациентов с метастатической меланомой [41] и немелкоклеточным раком легкого [42].

Клеточные вакцины

Проведенные ранее исследования показали, что вакцины на основе опухолевых клеток могут индуцировать развитие стойкого иммунного ответа. Такие вакцины могут создаваться на основе как целых опухолевых клеток, так и опухолевого лизата. В зависимости от источника опухолевых клеток такие вакцины делятся на аллогенные и аутологичные. Аутологичные вакцины готовятся на основе собственных опухолевых клеток пациента, и в комплексе с адъювантами (IL-2; GM-CSF, БЦЖ) вводятся в организм больного. Такие вакцины были

исследованы в ряде клинических испытаний для различных видов онкологических заболеваний [28]. Аутологичные опухолевые вакцины содержат широкий спектр опухолевых антигенов клеток меланомы с HLA-генотипом самого больного. Аутологичные клеточные вакцины фактически являются персонализированными. Сложности, связанные с отсутствием возможности получения достаточного количества опухолевого материала у некоторых больных, ограничивают применение таких вакцин в широком масштабе. На поздних стадиях заболевания, при наличии отдаленных метастазов, эффективность аутологичных вакцин снижается из-за генетической и фенотипической гетерогенности клеток меланомы первичного очага и метастазов [43].

Вакцина FANG, состоящая из аутологичных опухолевых клеток меланомы, трансфицированной плазмидой, кодирующей ген GM-CSF, показала способность индуцировать противоопухолевый иммунный ответ, который коррелировал с увеличением продолжительности жизни больных меланомой [44]. Аутологичная вакцина M-VAX на основе аутологичных модифицированных клеток меланомы с использованием гаптенов показала эффективность в исследованиях при введении больным с метастатической меланомой в сочетании с адъювантом (бациллой Калметта – Герена) [45].

Аллогенные вакцины чаще состоят из клеток нескольких меланомных линий (поливалентные) и отличаются менее трудоемкой технологией производства в отличие от аутологичных опухолевых вакцин [46]. Вакцина GVAX, состоящая из летально облученных аллогенных клеток меланомы, секретирующих GM-CSF, исследовалась в I фазе клинических испытаний. Полученные результаты показали безопасность применения такой вакцины. Введение вакцины способствовало увеличению уровня сывороточного GM-CSF. Также наблюдалось увеличение уровня циркулирующих моноцитов в крови больных с одновременным снижением среди них доли супрессорных миелоидных клеток [47]. Другая аллогенная клеточная вакцина Canvaxin, состоящая из 3 облученных клеточных линий меланомы, показала свою эффективность во II фазе клинических исследований. При этом в III фазе она не показала видимого клинического эффекта. Введение вакцины совместно с адъювантом позволяет увеличить её иммуногенный потенциал. Существенное влияние на уровень индуцируемого вакциной иммунного ответа также оказывают доза, частота и способ введения препарата [28].

ДНК-вакцины

Среди современных направлений создания терапевтических вакцин против меланомы привлекательным является подход на основе полиэпитопных иммуногенов. Иммуноterapia на основе ДНК-вакцин, кодирующих множественные эпито-

пы из различных опухолевых антигенов, является простым, безопасным и эффективным методом индукции высокого уровня Т-клеточного иммунного ответа против клеток опухоли. ДНК-вакцины, кодирующие гены цитокинов или опухолевых антигенов, способны усиливать или индуцировать *de novo* развитие Т-клеточного иммунного ответа против основных опухолевых антигенов, играющих ключевую роль в возникновении, прогрессии и метастазировании опухоли [48–50]. Преимуществом ДНК-вакцин, кодирующих Т- и В-клеточные эпитопы опухолевых антигенов, является способность активировать эффекторное звено как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Кроме того, производство ДНК-вакцин не требует больших финансовых затрат. Часть ДНК-вакцин против инфекционных (СПИД, гепатит В, герпес, малярия, Эбола, грипп) и онкологических заболеваний (лимфома, меланома, саркома, рак молочной железы, рак шейки матки, рак простаты, рак яичников) была исследована на разных этапах клинических испытаний [51, 52].

В ветеринарии получили лицензию 3 вакцины, одна из которых предназначена для терапии меланомы у собак. Вакцина представлена молекулой ДНК, кодирующей человеческий ген тирозиназы, показавшая безопасность и эффективность при лечении оральной меланомы у собак [53].

В результате I фазы рандомизированных клинических испытаний ДНК-вакцина против меланомы, кодирующая полноразмерный белок gp100, продемонстрировала свою безопасность и способность индукции эффекторных Т-лимфоцитов после введения больным меланомой. Наблюдались локальные реакции в месте введения вакцины в отсутствие серьезных побочных эффектов [54]. Другим примером ДНК-вакцины против меланомы является вакцина на основе молекулы ДНК, кодирующей ген тирозиназы. Вакцина вводилась добровольцам с меланомой III–IV стадии. Специфический Т-клеточный ответ развивался у 7 из 18 больных [55].

Для эффективной активации эффекторных Т-лимфоцитов, как ключевого звена противоопухолевого иммунного ответа, ДНК-вакцина должна содержать широкий набор антигенных детерминант из различных опухолевых белков. Такая вакцина способна индуцировать стойкий иммунный ответ на различные опухолевые антигены. Использование ДНК-вакцины, содержащей наиболее иммуногенные эпитопы из 5 меланомных антигенов, приводило к индукции специфического Т-клеточного иммунного ответа [56].

Вакцина Talimogene Laherparepvec (T-VEC) на основе генетически модифицированного вируса простого герпеса (HSV-1) успешно прошла III фазу рандомизированных исследований и в 2015 г. была одобрена FDA для лечения метастатической меланомы. Такой вирус инфицирует как здоровые,

так и опухолевые клетки, но реплицируется только в клетках опухоли, индуцируя системный противоопухолевый иммунный ответ. Очевидно, что основой при создании ДНК-вакцин является выбор наиболее иммуногенных эпитопов, а также поиск эффективных способов доставки вакцины. Такой подход позволяет повысить противоопухолевый потенциал ДНК-вакцин за счет преодоления иммунологической толерантности, активируя специфический Т-клеточный иммунный ответ [57].

Вакцины на основе дендритных клеток

Уникальные свойства дендритных клеток (ДК) побудили ученых всего мира к созданию вакцин на их основе. Конечной целью такого подхода является индукция опухолеспецифического Т-клеточного иммунного ответа с использованием дендритных клеток, нагруженных опухолевыми антигенами. Дендритные вакцины являются высокоиммуногенными и безопасными [58]. Зрелые дендритные клетки получают несколькими способами: из моноцитов периферической крови, CD34⁺ предшественников, а также выделением ДК непосредственно из периферической крови с использованием магнитной сепарации [59, 60]. Во многих лабораториях используют миелоидные ДК, полученные из моноцитов [61–64].

На сегодняшний день Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA, USFDA) подтвердило эффективность и безопасность использования вакцины Sipuleucel-T ({Kantoff, 2010 #128} Provenge®) для терапии рака простаты. Вакцина Sipuleucel-T в III фазе клинических испытаний показала высокую эффективность и увеличение выживаемости против контрольной группы пациентов [65].

Побочные эффекты от использования дендритных вакцин ограничиваются главным образом гриппоподобными симптомами и локальными реакциями в месте введения вакцины [66]. В результате I фазы клинических испытаний вакцина DC/Apo-Nec, состоящая из аутологичных дендритных клеток, нагруженных аллогенными опухолевыми клетками в состоянии некроза/апоптоза, показала безопасность и хорошую переносимость у всех добровольцев (NCT00515983). Кроме того, вакцина DC/Apo-Nec обладала противоопухолевым потенциалом [67]. Другим примером является вакцина на основе аутологичных ДК, нагруженных белком gp100 и тирозиназой. Вакцина вводилась 14 больным с метастатической увеальной меланомой (NCT00243529). У 29 % больных, получавших вакцину, был индуцирован специфический иммунный ответ в отсутствие выраженной токсичности [68].

Впервые противоопухолевый потенциал был исследован у вакцины на основе плазмцитоподобных ДК, полученных из CD34⁺ предшественников и нагруженных опухолеассоциированными пептидами *ex vivo*. Проведена I фаза клинических

исследований на 15 больных метастатической меланомой, которым дендритная вакцина вводилась в лимфоузлы. Результаты исследования показали увеличение уровня сывороточного IFN- γ после введения вакцины (NCT01690377) [69].

Эффективность терапии на основе ДК обусловлена их способностью активировать не только цитотоксические Т-лимфоциты, но и NK-клетки для борьбы с опухолью. Увеличение активности NK-клеток наблюдалось в 50 % случаев после вакцинации с использованием зрелых ДК. NK-клетки могут бороться с опухолью как прямым воздействием на раковые клетки, так и опосредованно, поддерживая активность цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [70]. Существующий скептицизм в среде ученых в отношении использования ДК в режиме монотерапии обусловлен низкой частотой клинически значимых эффектов, полученных при исследовании ряда вакцин. Тем не менее с каждым годом идея использования ДК в терапии онкологических заболеваний становится более реальной. Изменяя условия созревания и активации ДК, подбирая оптимальный набор опухолевых антигенов для их активации, удается получать ДК с более высоким противоопухолевым потенциалом. Использование дендритных вакцин в качестве адъювантов позволяет существенно увеличить уровень иммунного ответа, приводя к увеличению продолжительности жизни и улучшению её качества у онкологических больных [71, 72].

Заключение

По мере роста знаний о молекулярных основах взаимодействия опухоли и иммунной системы человека увеличивается интерес к иммунотерапии,

как одному из направлений для лечения не только инфекционных, но и онкологических заболеваний. Иммунотерапия меланомы (МКА и ингибиторы BRAF-киназы) в последние десятилетия достигла определенных успехов в улучшении контроля над прогрессированием опухоли. Ряд терапевтических вакцин находится на различных стадиях клинических исследований, разрабатываются подходы усиления иммуногенности таких вакцин. Это достигается поиском оптимального набора опухолевых антигенов, повышением эффективности доставки, а также дополнительным введением адъювантов и иммунорегуляторных молекул [73]. Сочетание различных терапевтических стратегий позволяет усилить эффект терапии. Использование ингибиторов блокаторов иммунного ответа в комплексе с основным режимом или после хирургического удаления опухоли может приводить к улучшению клинического исхода заболевания. Некоторые терапевтические вакцины уже успели показать свою безопасность и высокую иммуногенность на больных с метастатической меланомой. Так, исследования в области разработки ДНК-вакцин стали результатом создания вакцины Talimogene Laherparepves, впервые одобренной FDA для терапии метастатической меланомы. Стратегия использования ДК для производства вакцин совсем недавно стала активно изучаться и внедряться в практику. Однако уже сегодня существуют данные, подтверждающие положительный эффект использования такого подхода в лечении онкологических заболеваний. Огромное количество работ русских и зарубежных ученых доказывает безопасность и эффективность использования ДК в качестве терапевтических вакцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Современный взгляд на лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи. Практическая онкология. 2012; 13 (2): 143–149.
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggertmont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mackensen A., Carcelain G., Viel S., Raynal M.C., Michalaki H., Triebel F., Bosq J., Hercend T. Direct evidence to support the immunosurveillance concept in a human regressive melanoma. J Clin Invest. 1994 Apr; 93 (4): 1397–402.
4. Kirkwood J.M., Ernstoff M. Interferons in the treatment of human cancer. J Clin Oncol. 1984; 2 (4): 336–52.
5. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R., Margolin K., Markowitz A.B., Roper M., Parkinson D., Ciobanu N., Fisher R., Boldt D.H. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 1989; 7 (4): 477–85.
6. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7; 102 (7): 493–501. doi: 10.1093/jnci/djq009.
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. Cancers (Basel). 2011 Oct 13; 3 (4): 3856–93. doi: 10.3390/cancers3043856.
8. Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchok J.D., Carvajal R.D. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. Lancet Oncol. 2011; 12 (9): 913–22. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70274-6.
9. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., Jain A.N., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson D.G., Pinkel D., Bastian B.C. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst. 2003; 95 (24): 1878–90.
10. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363 (9): 809–19. doi: 10.1056/NEJMoa1002011.
11. Menzies A.M., Lum T., Wilmott J.S., Hyman J., Kefferd R.F., Thompson J.F., O'Toole S., Long G.V., Scolyer R.A. Intrapatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. Am J Surg Pathol. 2014; 38 (3): 377–82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136.
12. Simpson A., Caballero O. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. BMC Proc. 2014; 8 (Suppl 4): O6. doi: 10.1186/1753-6561-8-S4-O6.
13. Wold E.D., Smider V.V., Felding B.H. Antibody therapeutics in oncology. Immunotherapy. Los Angel. 2016; 2 (1).
14. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 3; 106 (9): 3294–9. doi: 10.1073/pnas.0812059106.
15. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Cancer Immun Arch. 2012; 12 (1): 14.
16. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192 (7): 1027–34.
17. Buchbinder E., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol. 2016; 39 (1): 98. doi: 10.1097/JCO.0000000000000239.

18. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., Gilson M.M., Wang C., Selby M., Taube J.M., Anders R., Chen L., Korman A.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1; 28 (19): 3167–75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
19. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchoła E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372 (4): 320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
20. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H.Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364 (26): 2517–26. doi: 10.1056/NEJMoa104621.
21. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013; 368 (26): 2455–66. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
22. Rosenberg S.A., Packard B.S., Abersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 1988; 319 (25): 1676–80.
23. Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86 (15): 1159–66. doi: 10.1093/jnci/86.15.1159.
24. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (13): 4550–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
25. Eshhar Z., Waks T., Gross G. The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J*. 2014; 20 (2): 123–6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000027.
26. Robbins P.F., Kassam S.H., Tran T.L., Crystal J.S., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Li Y.F., El-Gamil M., Rosenberg S.A. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res*. 2015; 21 (5): 1019–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
27. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114 (3): 535–46. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
28. Ozao-Choy J., Lee D.J., Faries M.B. Melanoma vaccines: mixed past, promising future. *Surg Clin North Am*. 2014; 94 (5): 1017–30. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.005.
29. Hodge J.W., Chakraborty M., Kudo-Saito C., Garnett C.T., Schlom J. Multiple costimulatory modalities enhance CTL avidity. *J Immunol*. 2005; 174 (10): 5994–6004.
30. Dzutsev A.H., Belyakov I.M., Isakov D.V., Margulies D.H., Berzofsky J.A. Avidity of CD8 T cells sharpens immunodominance. *International immunology*. 2007; 19 (4): 497–507. doi: 10.1093/intimm/dxm016.
31. Hou Y., Kavanagh B., Fong L. Distinct CD8+ T cell repertoires primed with agonist and native peptides derived from a tumor-associated antigen. *J Immunol*. 2008; 180 (3): 1526–34.
32. Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254 (5038): 1643.
33. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Marincola F.M., Topalian S.L., Restifo N.P., Dudley M.E., Schwarz S.L., Spiess P.J., Wunderlich J.R., Parkhurst M.R., Kawakami Y., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med*. 1998; 4 (3): 321. doi: 10.1038/nm0398-321.
34. Smith J.W., Walker E.B., Fox B.A., Haley D., Wisner K.P., Doran T., Fisher B., Justice L., Wood W., Vetto J., Maecker H., Dols A., Meijer S., Hu H.M., Romero P., Alvord W.G., Urbas W.J. Adjuvant immunization of HLA-A2–positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (8): 1562–73. doi: 10.1200/JCO.2003.09.020.
35. Walker E.B., Haley D., Miller W., Floyd K., Wisner K.P., Sanjuan N., Maecker H., Romero P., Hu H.M., Alvord W.G., Smith J.W., Fox B.A., Urbas W.J. gp100209–2M Peptide Immunization of Human Lymphocyte Antigen-A2+ Stage I-III Melanoma Patients Induces Significant Increase in Antigen-Specific Effector and Long-Term Memory CD8+ T Cells. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (2): 668–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-0095-03.
36. Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C., Hibbitts S., Murphy C., Yamshchikov G., Petroni G.R., Bissonette E.A., Neese P.Y., Grosh W.W., Merrill P., Fink R., Woodson E.M., Wiernasz C.J., Patterson J.W., Slingluff C.L.Jr. MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma. *J Immunol*. 2005; 174 (5): 3080–6.
37. Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.W., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364 (22): 2119–27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863.
38. Chi M., Dudek A.Z. Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res*. 2011; 21 (3): 165–74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
39. Учайкин В.Ф., Шамшеева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. М.: 2006. 592.
40. Eggermont A.M., Suciu S., Rutkowski P., Marsden J., Santinami M., Corrie P., Aamdal S., Ascierto P.A., Patel P.M., Kruit W.H., Bastholt L., Borgognoni L., Bernengo M.G., Davidson N., Polders L., Praet M., Spatz A. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20; 31 (30): 3831–7. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9303.
41. Osorio M., Gracia E., Reigosa E., Hernandez J., de la Torre A., Saurer G., Perez K., Viada C., Cepeda M., Carr A., Avila Y., Rodriguez M., Fernandez L.E. Effect of vaccination with N-glycolyl GM3/VSSP vaccine by subcutaneous injection in patients with advanced cutaneous melanoma. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 341–5. doi: 10.2147/CMAR.S22617.
42. Alfonso S., Valdés-Zayas A., Santiesteban E.R., Flores Y.I., Areces F., Hernández M., Viada C.E., Mendoza I.C., Guerra P.P., García E., Ortiz R.A., de la Torre A.V., Cepeda M., Pérez K., Chong E., Hernández A.M., Toledo D., González Z., Mazorra Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A.M., Macías A.E. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2014; 20 (14): 3660–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.
43. Harbst K., Lauss M., Cirenajwis H., Winter C., Howlin J., Törngren T., Kvist A., Nodin B., Olsson E., Häkkinen J., Jirstrom K., Staaf J., Lundgren L., Olsson H., Ingvar C., Gruvberger-Saal S.K., Saal L.H., Jönsson G. Molecular and genetic diversity in the metastatic process of melanoma. *J Pathol*. 2014; 233 (1): 39–50. doi: 10.1002/path.4318.
44. Senzer N., Barve M., Kuhn J., Melnyk A., Beitsch P., Lazar M., Lifshitz S., Magee M., Oh J., Mill S.W., Bedell C., Higgs C., Kumar P., Yu Y., Norvell F., Phalon C., Taquet N., Rao D.D., Wang Z., Jay C.M., Pappen B.O., Wallraven G., Brunicardi F.C., Shanahan D.M., Maples P.B., Nemunaitis J. Phase I trial of “bi-shRNAi furin/GMCSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther*. 2012; 20 (3): 679–86. doi: 10.1038/mt.2011.269.
45. Berd D. M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2004; 3 (5): 521–7. doi: 10.1586/14760584.3.5.521.
46. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X-Y. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. *Adv Cancer Res*. 2013; 119: 421–75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
47. Lipson E.J., Sharfman W.H., Chen S., McMiller T.L., Pritchard T.S., Salas J.T., Sartorius-Mergenthaler S., Freed I., Ravi S., Wang H., Lubner B., Sprout J.D., Taube J.M., Pardoll D.M., Topalian S.L. Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med*. 2015 Jul 5; 13: 214. doi: 10.1186/s12967-015-0572-3.
48. Chlichlia K., Schirrmacher V., Sandaltzopoulos R. Cancer immunotherapy: Battling tumors with gene vaccines. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents*. 2005; 4 (4): 353–65. doi: 10.2174/1568014054546290.

49. Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figueroa P., Roco J., Oyarce C., Ligtenberg M.A., Lladser A. Harnessing DNA-induced immune responses for improving cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 (11): 1682–93. doi: 10.4161/hv.22345.
50. Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Van Der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 135–46. doi: 10.1038/nrc3670.
51. Bloy N., Buqué A., Aranda F., Castoldi F., Eggermont A., Cremer I., Sautes-Fridman C., Fucikova J., Galon J., Spisek R. Trial watch: Naked and vectored DNA-based anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2015; 4 (5): e1026531. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026531.
52. Liu B.-B., Wang W.-H. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol*. 2011 Mar 10; 2 (3): 164–8. doi: 10.5306/wjco.v2.i3.164.
53. Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res*. 2011 Dec; 72 (12): 1631–8. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1631.
54. Yuan J., Ku G.Y., Gallardo H.F., Orlandi F., Manukian G., Rasalan T.S., Xu Y., Li H., Vyas S., Mu Z. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun Arch*. 2009; 9 (1): 5.
55. Wolchok J.D., Yuan J., Houghton A.N., Gallardo H.F., Rasalan T.S., Wang J., Zhang Y., Ranganathan R., Chapman P.B., Krown S.E., Livingston P.O., Heywood M., Riviere I., Panageas K.S., Terzulli S.L., Perales M.A. Safety and immunogenicity of tyrosinase DNA vaccines in patients with melanoma. *Mol Ther*. 2007; 15 (11): 2044–50. doi: 10.1038/sj.mt.6300290.
56. Dangoor A., Lorigan P., Keilholz U., Schadendorf D., Harris A., Ottensmeier C., Smyth J., Hoffmann K., Anderson R., Cripps M., Schneider J., Hawkins R. Clinical and immunological responses in metastatic melanoma patients vaccinated with a high-dose poly-epitope vaccine. *Cancer Immunol Immunother*. 2010; 59 (6): 863–73. doi: 10.1007/s00262-009-0811-7.
57. Tiptiri-Kourpeti A., Spyridopoulou K., Pappa A., Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther*. 2016; 165: 32–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.004.
58. Draube A., Klein-González N., Matheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2011; 6 (4): e18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.
59. Strobl H., Bello-Fernandez C., Riedl E., Pickl W.F., Majdic O., Lyman S.D., Knapp W. Flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor-β1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood*. 1997; 90 (4): 1425–34.
60. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Wittkowski K.M., Bhardwaj N. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res*. 2001; 61 (17): 6451–8.
61. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H. Preconditioning Vaccine Sites for mRNA-Transfected Dendritic Cell Therapy and Antitumor Efficacy. *Methods Mol Biol*. 2016; 1403: 819–38. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_47.
62. Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (7): e257–e67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
63. Anguille S., Smits E.L., Bryant C., Van Acker H.H., Goossens H., Lion E., Fromm P.D., Hart D.N., Van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Pharmacol Rev*. 2015; 67 (4): 731–53. doi: 10.1124/pr.114.009456.
64. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Мамеева В.Г., Пузачев С.В., Каменева Е.А., Корнелюк Р.А. Миелоидные супрессорные клетки в патогенезе критических состояний. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20 (3): 20–25. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-20-25.
65. Cheever M.A., Higano C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (11): 3520–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126.
66. Bol K.F., Aarntzen E.H., Hout F.E., Schreible G., Creemers J.H., Lesterhuis W.J., Gerritsen W.R., Grunhagen D.J., Verhoef C., Punt C.J., Bonenkamp J.J., de Wilt J.H., Figdor C.G., de Vries I.J. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (1): e1057673. doi: 10.1080/2162402X.2015.1057673.
67. von Euw E.M., Barrio M.M., Furman D., Levy E.M., Bianchini M., Peguillet I., Lantz O., Vellice A., Kohan A., Chacón M. A phase I clinical study of vaccination of melanoma patients with dendritic cells loaded with allogeneic apoptotic/necrotic melanoma cells. Analysis of toxicity and immune response to the vaccine and of IL-10-1082 promoter genotype as predictor of disease progression. *J Transl Med*. 2008; 6 (1): 6. doi: 10.1186/1479-5876-6-6.
68. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H., Schreible G., Keunen J.E., Coulie P.G., De Klein A., Punt C.J., Paridaens D., Figdor C.G. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (5): 939–47. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.014.
69. Tel J., Aarntzen E.H., Baba T., Schreible G., Schulte B.M., Benitez-Ribas D., Boerman O.C., Croockewit S., Oyen W.J., van Rossum M. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer res*. 2013; 73 (3): 1063–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.
70. Lion E., Smits E.L., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. NK cells: key to success of DC-based cancer vaccines? *Oncologist*. 2012; 17 (10): 1256–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0122.
71. Boudewijns S., Bol K.F., Schreible G., Westdorp H., Textor J.C., van Rossum M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., van de Rakt M.W., Pots J.M. Adjuvant dendritic cell vaccination induces tumor-specific immune responses in the majority of stage III melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (7): e1191732. doi: 10.1080/2162402X.2016.1191732.
72. Boudewijns S., Bloemendal M., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Schreible G. Dendritic cell vaccination in melanoma patients: From promising results to future perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12 (10): 2523–8. doi: 10.1080/21645515.2016.1197453.
73. Coban C., Kobiyama K., Aoshi T., Takeshita F., Horii T., Akira S., J. Ishii K. Novel strategies to improve DNA vaccine immunogenicity. *Curr Gene Ther*. 2011; 11 (6): 479–84. doi: 10.2174/156652311798192815.

Поступила 2.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боробова Елена Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина; младший научный сотрудник, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: borobova-elena@rambler.ru. SPIN-код: 8705-3124.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкологии и радиотерапии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

IMMUNOTHERAPY FOR MELANOMA

Е.А. Borobova^{1,2}, А.А. Zheravin¹E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center, Novosibirsk, Russia¹

15, Rechkunovskaya str., 630055-Novosibirsk, Russia.

E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR», Novosibirsk, Russia²630559-Koltsovo, Novosibirsk region, Russia²

Abstract

Melanoma is one of the most dangerous forms of skin cancer. Aggressive growth with a high risk of distant metastasis is the cause of the high death rate from skin melanoma worldwide. Melanoma that has metastasized beyond the lymph nodes requires more aggressive treatment. The standard treatment modalities including surgery, radiation therapy and chemotherapy are not very effective for most patients. The aggressive nature of this disease sustains an urgent need for more effective treatment methods. Immunotherapy is currently one of the most promising approaches for fighting cancer cells. The review analyses the main immunotherapeutic approaches to melanoma treatment, including therapeutic vaccines based on tumor cells, synthetic peptides and polyepitopic immunogens. Many of these vaccines are currently being studied in various clinical trials.

Key words: melanoma, immunotherapy, antigens, cell vaccines, peptide vaccines, DNA-vaccines, dendritic cells.

REFERENCES

1. Harkevich G.Yu., Demidov L.V. Modern view for medical treatment of disseminated melanoma. (Pract. recommendation of oncology-chemotherapists for diagnostics, treatment and monitoring of melanoma patients). Practical oncology. 2012; 13 (2): 143–149. [in Russian]
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mackensen A., Carcelain G., Viel S., Raynal M.C., Michalaki H., Triebel F., Bosq J., Herend T. Direct evidence to support the immunosurveillance concept in a human regressive melanoma. J Clin Invest. 1994 Apr; 93 (4): 1397–402.
4. Kirkwood J.M., Ernst M. Interferons in the treatment of human cancer. J Clin Oncol. 1984; 2 (4): 336–52.
5. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R., Margolin K., Markowitz A.B., Roper M., Parkinson D., Ciobanu N., Fisher R., Boldt D.H. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 1989; 7 (4): 477–85.
6. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7; 102 (7): 493–501. doi: 10.1093/jnci/djq009
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. Cancers (Basel). 2011 Oct 13; 3 (4): 3856–93. doi: 10.3390/cancers3043856
8. Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchok J.D., Carvajal R.D. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. Lancet Oncol. 2011; 12 (9): 913–22. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70274-6
9. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., Jain A.N., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson D.G., Pinkel D., Bastian B.C. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst. 2003; 95 (24): 1878–90.
10. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolak K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363 (9): 809–19. doi: 10.1056/NEJMoa1002011
11. Menzies A.M., Lum T., Wilmott J.S., Hyman J., Kefford R.F., Thompson J.F., O'Toole S., Long G.V., Scolyer R.A. Intrapatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. Am J Surg Pathol. 2014; 38 (3): 377–82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136
12. Simpson A., Caballero O. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. BMC Proc. 2014; 8 (Suppl 4): O6. doi: 10.1186/1753-6561-8-S4-O6
13. Wold E.D., Smider V.V., Felding B.H. Antibody therapeutics in oncology. Immunotherapy. Los Angel. 2016; 2 (1).
14. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 3; 106 (9): 3294–9. doi: 10.1073/pnas.0812059106
15. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Cancer Immun Arch. 2012; 12 (1): 14.
16. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192 (7): 1027–34.
17. Buchbinder E., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol. 2016; 39 (1): 98. doi: 10.1097/COC.0000000000000239
18. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., Gilson M.M., Wang C., Selby M., Taube J.M., Anders R., Chen L., Korman A.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010 Jul 1; 28 (19): 3167–75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609
19. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchoła E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalicioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22; 372 (4): 320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082
20. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H.Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011; 364 (26): 2517–26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621
21. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013; 368 (26): 2455–66. doi: 10.1056/NEJMoa1304048
22. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 1988; 319 (25): 1676–80.
23. Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst. 1994; 86 (15): 1159–66. doi: 10.1093/jnci/86.15.1159

24. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
25. Eshhar Z., Waks T., Gross G. The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J.* 2014; 20 (2): 123–6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000027.
26. Robbins P.F., Kassim S.H., Tran T.L., Crystal J.S., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Li Y.F., El-Gamil M., Rosenberg S.A. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1019–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
27. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009; 114 (3): 535–46. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
28. Ozao-Choy J., Lee D.J., Faries M.B. Melanoma vaccines: mixed past, promising future. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (5): 1017–30. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.005.
29. Hodge J.W., Chakraborty M., Kudo-Saito C., Garnett C.T., Schlom J. Multiple costimulatory modalities enhance CTL avidity. *J Immunol.* 2005; 174 (10): 5994–6004.
30. Dzutsev A.H., Belyakov I.M., Isakov D.V., Margulies D.H., Berzofsky J.A. Avidity of CD8 T cells sharpens immunodominance. *International immunology.* 2007; 19 (4): 497–507. doi: 10.1093/intimm/dxm016.
31. Hou Y., Kavanagh B., Fong L. Distinct CD8+ T cell repertoires primed with agonist and native peptides derived from a tumor-associated antigen. *J Immunol.* 2008; 180 (3): 1526–34.
32. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991; 254 (5038): 1643.
33. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Marincola F.M., Topalian S.L., Restifo N.P., Dudley M.E., Schwarz S.L., Spiess P.J., Wunderlich J.R., Parkhurst M.R., Kawakami Y., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med.* 1998; 4 (3): 321. doi: 10.1038/nm0398-321.
34. Smith J.W., Walker E.B., Fox B.A., Haley D., Wisner K.P., Doran T., Fisher B., Justice L., Wood W., Vetto J., Maecker H., Dols A., Meijer S., Hu H.M., Romero P., Alvord W.G., Urba W.J. Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (8): 1562–73. doi: 10.1200/JCO.2003.09.020.
35. Walker E.B., Haley D., Miller W., Floyd K., Wisner K.P., Sanjuan N., Maecker H., Romero P., Hu H.M., Alvord W.G., Smith J.W., Fox B.A., Urba W.J. gp100209–2M Peptide Immunization of Human Lymphocyte Antigen-A2+ Stage I-III Melanoma Patients Induces Significant Increase in Antigen-Specific Effector and Long-Term Memory CD8+ T Cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (2): 668–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-0095-03.
36. Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C., Hibbitts S., Murphy C., Yamshchikov G., Petroni G.R., Bissonette E.A., Neese P.Y., Grosh W.W., Merrill P., Fink R., Woodson E.M., Wiernasz C.J., Patterson J.W., Slingsluff C.L.Jr. MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma. *J Immunol.* 2005; 174 (5): 3080–6.
37. Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (22): 2119–27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863.
38. Chi M., Dudek A.Z. Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res.* 2011; 21 (3): 165–74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
39. Uchajkin V.F., Shamsheva O.V. Clinical Vaccinology. Guidelines. Moscow, 2006; 592. [in Russian]
40. Eggermont A.M., Suciu S., Rutkowski P., Marsden J., Santinami M., Corrie P., Aamdal S., Ascierto P.A., Patel P.M., Kruit W.H., Bastholt L., Borgognoni L., Bernengo M.G., Davidson N., Polders L., Praet M., Spatz A. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20; 31 (30): 3831–7. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9303.
41. Osorio M., Gracia E., Reigosa E., Hernandez J., de la Torre A., Saurez G., Perez K., Viada C., Cepeda M., Carr A., Avila Y., Rodriguez M., Fernandez L.E. Effect of vaccination with N-glycolyl GM3/VSSP vaccine by subcutaneous injection in patients with advanced cutaneous melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 341–5. doi: 10.2147/CMAR.S22617.
42. Alfonso S., Valdés-Zayas A., Santiesteban E.R., Flores Y.I., Areces F., Hernández M., Viada C.E., Mendoza I.C., Guerra P.P., García E., Ortiz R.A., de la Torre A.V., Cepeda M., Pérez K., Chong E., Hernández A.M., Toledo D., González Z., Mazon Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A.M., Macías A.E. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3660–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.
43. Harbst K., Lauss M., Cirenajwis H., Winter C., Howlin J., Törnqvist T., Kvist A., Nodin B., Olsson E., Häkkinen J., Jirstrom K., Staaf J., Lundgren L., Olsson H., Ingvar C., Gruvberger-Saal S.K., Saal L.H., Jönsson G. Molecular and genetic diversity in the metastatic process of melanoma. *J Pathol.* 2014; 233 (1): 39–50. doi: 10.1002/path.4318.
44. Senzer N., Barve M., Kuhn J., Melnyk A., Beitsch P., Lazar M., Lifshitz S., Magee M., Oh J., Mill S.W., Bedell C., Higgs C., Kumar P., Yu Y., Norvell F., Phalon C., Taquet N., Rao D.D., Wang Z., Jay C.M., Papp B.O., Wallraven G., Brunicardi F.C., Shanahan D.M., Maples P.B., Nemunaitis J. Phase I trial of “bi-shRNAi furin/GM-CSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther.* 2012; 20 (3): 679–86. doi: 10.1038/mt.2011.269.
45. Berd D. M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2004; 3 (5): 521–7. doi: 10.1586/14760584.3.5.521.
46. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X-Y. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. *Adv Cancer Res.* 2013; 119: 421–75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
47. Lipson E.J., Sharfman W.H., Chen S., McMiller T.L., Pritchard T.S., Salas J.T., Sartorius-Mergenthaler S., Freed I., Ravi S., Wang H., Lubner B., Sproul J.D., Taube J.M., Pardoll D.M., Topalian S.L. Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med.* 2015 Jul 5; 13: 214. doi: 10.1186/s12967-015-0572-3.
48. Chlichlia K., Schirrmacher V., Sandaltzopoulos R. Cancer immunotherapy: Battling tumors with gene vaccines. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents.* 2005; 4 (4): 353–65. doi: 10.2174/1568014054546290.
49. Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figueroa P., Roco J., Oyarce C., Lichtenberg M.A., Lladser A. Harnessing DNA-induced immune responses for improving cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (11): 1682–93. doi: 10.4161/hv.22345.
50. Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Van Der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14 (2): 135–46. doi: 10.1038/nrc3670.
51. Bloy N., Buqué A., Aranda F., Castoldi F., Eggermont A., Cremer I., Sautes-Fridman C., Fucikova J., Galon J., Spisek R. Trial watch: Naked and vectored DNA-based anticancer vaccines. *Oncotimmunology.* 2015; 4 (5): e1026531. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026531.
52. Liu B.-B., Wang W.-H. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol.* 2011 Mar 10; 2 (3): 164–8. doi: 10.5306/wjco.v2.i3.164.
53. Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res.* 2011 Dec; 72 (12): 1631–8. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1631.
54. Yuan J., Ku G.Y., Gallardo H.F., Orlandi F., Manukian G., Rasalan T.S., Xu Y., Li H., Vyas S., Mu Z. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun Arch.* 2009; 9 (1): 5.
55. Wolchok J.D., Yuan J., Houghton A.N., Gallardo H.F., Rasalan T.S., Wang J., Zhang Y., Ranganathan R., Chapman P.B., Krown S.E., Livingston P.O., Heywood M., Riviere I., Panageas K.S., Terzulli S.L., Perales M.A. Safety and immunogenicity of tyrosinase DNA vaccines in patients with melanoma. *Mol Ther.* 2007; 15 (11): 2044–50. doi: 10.1038/sj.mt.6300290.
56. Dangoor A., Lorigan P., Keilholz U., Schadendorf D., Harris A., Ottensmeier C., Smyth J., Hoffmann K., Anderson R., Cripps M., Schneider J., Hawkins R. Clinical and immunological responses in metastatic melanoma patients vaccinated with a high-dose poly-epitope vaccine.

- Cancer Immunol Immunother. 2010; 59 (6): 863–73. doi: 10.1007/s00262-009-0811-7.
57. Tiptiri-Kourpeti A., Spyridopoulou K., Pappa A., Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther.* 2016; 165: 32–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.004.
58. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2011; 6 (4): e18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.
59. Strobl H., Bello-Fernandez C., Riedl E., Pickl W.F., Majdic O., Lyman S.D., Knapp W. flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor- β 1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood.* 1997; 90 (4): 1425–34.
60. Bancheau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Witkowski K.M., Bhardwaj N. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 2001; 61 (17): 6451–8.
61. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H. Preconditioning Vaccine Sites for mRNA-Transfected Dendritic Cell Therapy and Antitumor Efficacy. *Methods Mol Biol.* 2016; 1403: 819–38. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_47.
62. Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): e257–e67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
63. Anguille S., Smits E.L., Bryant C., Van Acker H.H., Goossens H., Lion E., Fromm P.D., Hart D.N., Van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Pharmacol Rev.* 2015; 67 (4): 731–53. doi: 10.1124/pr.114.009456.
64. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Pugachev S.V., Kameneva E.A., Kornelyuk R.A. Myeloid suppressor cells in the pathogenesis of critical states. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery.* 2016; 20 (3): 20–25. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-20-25. [in Russian]
65. Cheever M.A., Higano C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (11): 3520–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126.
66. Bol K.F., Aarntzen E.H., Hout F.E., Schreiber G., Creemers J.H., Lesterhuis W.J., Gerritsen W.R., Grunhagen D.J., Verhoef C., Punt C.J., Bonenkamp J.J., de Wilt J.H., Figdor C.G., de Vries I.J. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (1): e1057673. doi: 10.1080/2162402X.2015.1057673.
67. von Euw E.M., Barrio M.M., Furman D., Levy E.M., Bianchini M., Peguillet I., Lantz O., Vellice A., Kohan A., Chacón M. A phase I clinical study of vaccination of melanoma patients with dendritic cells loaded with allogeneic apoptotic/necrotic melanoma cells. Analysis of toxicity and immune response to the vaccine and of IL-10-1082 promoter genotype as predictor of disease progression. *J Transl Med.* 2008; 6 (1): 6. doi: 10.1186/1479-5876-6-6.
68. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H., Schreiber G., Keunen J.E., Coulie P.G., De Klein A., Punt C.J., Paridaens D., Figdor C.G. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158 (5): 939–47. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.014.
69. Tel J., Aarntzen E.H., Baba T., Schreiber G., Schulte B.M., Benitez-Ribas D., Boerman O.C., Croockewit S., Oyen W.J., van Rossum M. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer res.* 2013; 73 (3): 1063–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.
70. Lion E., Smits E.L., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. NK cells: key to success of DC-based cancer vaccines? *Oncologist.* 2012; 17 (10): 1256–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0122.
71. Boudewijns S., Bol K.F., Schreiber G., Westdorp H., Textor J.C., van Rossum M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., van de Rakt M.W., Pots J.M. Adjuvant dendritic cell vaccination induces tumor-specific immune responses in the majority of stage III melanoma patients. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (7): e1191732. doi: 10.1080/2162402X.2016.1191732.
72. Boudewijns S., Bloemendal M., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Schreiber G. Dendritic cell vaccination in melanoma patients: From promising results to future perspectives. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (10): 2523–8. doi: 10.1080/21645515.2016.1197453.
73. Coban C., Kobiyama K., Aoshi T., Takeshita F., Horii T., Akira S., Ishii K. Novel strategies to improve DNA vaccine immunogenicity. *Curr Gene Ther.* 2011; 11 (6): 479–84. doi: 10.2174/156652311798192815.

Received 2.05.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Borobova Elena A., MD, Junior Research Fellow, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center; State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR» (Novosibirsk, Russia). E-mail: borobova_ea@vector.nsc.ru. SPIN-code: 8705-3124.

Zheravin Alexander A., MD, PhD, Head of Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Александров О.А., Рябов А.Б., Пикин О.В. Тимомы (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 76–83. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.
For citation: Alexandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V. Thymoma (Review of literature) Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 76–83. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.

ТИМОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Александров, А.Б. Рябов, О.В. Пикин

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – провести систематический обзор данных, имеющихся в современной литературе, об эпидемиологии, современной классификации, клинической картине, особенностях диагностики и лечения тимомы. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах Medline, Elibrary. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований. Обобщен опыт зарубежных и отечественных авторов. **Результаты.** Изложены концепции систем классификации, факторы прогноза, описаны уникальные для тимомы паранеопластические синдромы, частота их встречаемости. Приведены сведения о диагностической значимости компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии, методах морфологической верификации. Пристальное внимание уделено методам хирургического лечения, принципам интраоперационной тактики, стратегии комбинированного лечения. **Заключение.** Тимомы – редко встречающаяся злокачественная опухоль. По мере накопления результатов отдаленных наблюдений произошли изменения в подходах к диагностике и лечению. Склонность к поздним местным рецидивам даже после радикального хирургического лечения обуславливает стратегию комбинированного лечения.

Ключевые слова: тимомы, опухоль средостения, опухоль вилочковой железы.

Тимомы – злокачественная опухоль вилочковой железы эпителиальной природы, характеризующаяся медленным ростом, склонностью к местному распространению. Типичная локализация метастазов – в пределах гемиторакса, по плевре, перикарду, диафрагме. Экстраторакальные метастазы встречаются редко. Тимомы склонны к поздним рецидивам даже после радикального хирургического лечения.

Эпидемиология

Тимомы – крайне редкое злокачественное образование. Частота встречаемости, по данным канцер-регистра США, составляет 0,13 на 100 000 населения [1]. На долю данного заболевания приходится 20–25 % от всех опухолей средостения и до 50 % новообразований переднего средостения. Пик заболеваемости находится между 35 и 70 годами. Половая принадлежность не выражена, но отмечается небольшое увеличение предрасположенности в группе пожилых женщин. Пациенты, у которых заболевание сопровождается миастеническим синдромом, значительно моложе основной группы, у них средний возраст составляет 30 лет. [2]

Классификация

Существует несколько классификаций тимомы, среди которых общепринятыми являются клиническая классификация Masaoka и гистологическая классификация, предложенная ВОЗ в 1999 г. Гистоморфологическая гетерогенность опухолевых клеток, встречающихся в тимусе, определяет сложности в создании универсальной классификации.

В 1961 г. Bernatz описал опухоли тимуса в соответствии с доминирующим типом опухолевых клеток: преимущественно веретенноклеточные, лимфоцитарные, эпителиальные, смешанные [3]. В 1975 г. Levine совместно с Rosai отметили важность фактора инвазии опухоли, разделив все опухоли тимуса на две группы: доброкачественную группу энкапсулированных тимом и рак тимуса [4].

В 1999 г. международный комитет, собранный под руководством ВОЗ, предложил морфологическую классификацию, основанную на оценке соотношения лимфоцитарных клеток к эпителиальному. Последнее обновление данной классификации состоялось в 2004 г. [5]. По системе ВОЗ выделяют шесть различных типов тимом: А, АВ,

B1, B2, B3, C. По мере прогрессирования от А к С отмечается ухудшение прогноза, снижение общей и безрецидивной выживаемости. Тип А – опухоль представлена веретенноклеточными или овальными клетками, без атипии или опухолевых лимфоцитов, соответствует медуллярному типу. В этой группе отмечается наиболее благоприятный прогноз. Тип В представлен дендритными или эпителиоидными клетками. Тип АВ схож с типом А, но отмечаются единичные очаги опухолевых лимфоцитов. Тип В в дальнейшем подразделяется на основании увеличения соотношения эпителиальных клеток (timoцитов) к лимфоцитам, степени выраженности клеточной атипии. Тип В1 (преимущественно кортикальный) напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации. Тип В2 (кортикальный) содержит рассеянные опухолевые эпителиальные клетки с везикулярными включениями в ядре. Тип В3 (эпителиальный) состоит преимущественно из эпителиальных клеток с умеренно выраженной атипией, некоторыми авторами характеризуется как высокодифференцированный рак тимуса. Тимомы типа В склонны к рецидивам, чаще встречаются на поздних стадиях. Тип С (рак тимуса) включает в себя разнообразные морфологические подтипы – плоскоклеточный, мелкоклеточный, нейроэндокринный, мукожидермоидный, саркоматоидный рак. Тимомы А-В3 редко метастазируют, рак тимуса (тип С) характеризуется более агрессивным течением, с дистантными метастазами в печени, лимфоузлах, костях.

Masaoka предложил клиническую систему стадирования для опухолей вилочковой железы в 1981 г., затем Koga модифицировал классификацию в 1994 г. Целью классификации являлось стадирование заболевания на основе оценки распространенности опухолевого процесса, целостности капсулы, наличия микро-макроскопической инвазии в окружающие структуры лимфогенного либо гематогенного метастатического распространения. Местная инвазия в органы плевральной полости оценивается по очередности поражения анатомических барьеров – поражение капсулы опухоли, медиастинальной плевры, клетчатки средостения определяет I–II стадию. При III стадии отмечается инвазия опухоли в перикард, легкое, магистральные сосуды средостения. IV стадия разделяется на IVa – десиминация по плевре или перикарду, IVb – наличие отдаленных лимфогенных, гематогенных метастазов [6, 7]. Классификация Masaoka-Koga рекомендована Международной группой по изучению опухолей тимуса (ITMIG, International Thymic Malignancy Interest Group) для применения в клинической практике.

В 2005 г. Bedini впервые адаптировал классификацию тимом под систему TNM, назвав систему INT (Istituto Nazionale Tumori) по учреждению, в котором работал [8]. С 2017 г. в результате со-

вместной работы Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) и Международной группы по изучению опухолей тимуса (ITMIG) классификация опухолей вилочковой железы включена в систему TNM 8 пересмотра. Критерий T, оценивающий распространенность первичной опухоли, во многом повторяет систему Masaoka. К группе T1 относится вовлечение в опухоль клетчатки средостения, без (T1a) либо с вовлечением медиастинальной плевры (T1b). T2 – прямая инвазия в перикард, T3 – инвазия в легкое, плечеголовые вены, верхнюю полую вену, диафрагмальный нерв, грудную стенку, T4 – инвазия в аорту, ветви дуги аорты, внутривентрикулярный отдел легочной артерии, миокард, трахею, пищевод. Инвазия в регионарные (N1) лимфоузлы относится к вовлечению перитимических лимфоузлов, N2 – метастазы в медиастинальные, шейные лимфатические узлы. Критерий M1 подразделяется на M1a – отдельные отсеки по плевре, перикарду, M1b – дистантные метастазы.

Клиническая картина

В 30 % случаев заболевание протекает бессимптомно, обнаруживается случайно при рентгенографическом исследовании. Около 40 % пациентов предъявляют жалобы на болевой синдром в области грудной клетки, кашель, связанные с локальным воздействием опухоли. Причиной одышки может являться как непосредственная компрессия дыхательных путей, так и нарушение нейромышечной связи, обусловленное миастеническим синдромом. В 11 % случаев наблюдается синдром верхней полой вены [9]. Уникальной особенностью эпителиальных опухолей вилочковой железы является связь с синдромами аутоиммунной этиологии. Опухолевый процесс в тимусе вызывает дисрегуляцию синтетической активности лимфоцитов, что может приводить как к иммунодефициту, так и к аутоиммунным реакциям. Вследствие иммунологических нарушений у одного пациента может наблюдаться поражение нескольких органов и систем. Самым частым проявлением таких нарушений является миастенический синдром, встречающийся у 45 % (30–65 %) всех пациентов с тимомой [10]. Однако только у 10–15 % пациентов с миастенией причиной заболевания является тимомы. Механизм развития миастенического синдрома у больных тимомой – выработка аутоантител к рецепторам ацетилхолина, титина [11]. Аплазия красного ростка кроветворения встречается у 2–5 % пациентов. Несмотря на редкую встречаемость среди всех пациентов с данным синдромом, у 50 % пациентов его причиной является тимомы [12]. У небольшого числа пациентов встречаются эпизоды повышения температуры тела, ночной пот, представляя трудности в дифференциальной диагностике между заболеваниями лимфопролиферативной группы [13].

Диагностика

При оценке распространенности опухолей средостения, инвазии в окружающие структуры мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием является методом выбора. Рентгенограмма органов грудной клетки неспецифична и позволяет выявить лишь расширение тени средостения. При помощи МСКТ тимомы может быть дифференцирована от доброкачественных новообразований средостения или лимфомы в случае множественных синхронных опухолей [14]. Метод предоставляет сведения о размере, плотности (наличие кальцификации, кровоизлияния, некроза), сепаратных очагах на плевре (так называемые «дроп» метастазы), чаще всего обнаруживаемых на заднем скате диафрагмы. На МСКТ-снимках тимомы имеет четкий контур, выглядит как круглая или овальная опухоль, расположенная впереди от магистральных сосудов средостения и перикарда, ниже левой плечеголовной вены [15]. Ровный контур и круглая форма более характерны для тимомы типа А, неровные края и увеличенные перитимические лимфоузлы характерны для рака тимуса, кальцинаты чаще встречаются при тимоме типа В1, В2, В3 [16].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не является рутинно выполняемым исследованием при оценке тимом, однако может быть рекомендована пациентам с аллергической реакцией на йодорастворимый контраст. В случае предполагаемой инвазии в магистральные сосуды средостения, например при синдроме верхней полой вены, МРТ позволяет более точно визуализировать опухолевый тромб, оценить его протяженность и выраженность венозных коллатералей.

Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), в диагностике тимом в настоящее время является предметом изучения. Степень захвата ¹⁸-ФДГ может коррелировать с типом тимомы по шкале ВОЗ. Имеются данные, что индекс накопления более 7,1 характерен для рака тимуса. Типы В2, В3 склонны к более высоким индексам, нежели типы А, АВ, В1. Также ПЭТ

позволяет выявить отсевы по плевре, не визуализированные при стандартной МСКТ [16].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) – общепринятый метод морфологической верификации новообразований средостения. Однако многие центры с большим потоком больных опухолями вилочковой железы отказались от рутинной верификации при характерной КТ-семиотике тимомы I–II стадии по Masaoka-Koga. В пользу отказа от ТАБ свидетельствует высокий риск имплантационного метастазирования, низкая информативность исследования, особенно в случае дифференциальной диагностики между тимомой и лимфомой [17]. V. Annessi et al. показали ценность толстоигольной (core) биопсии при опухолях переднего средостения. Дополнив методику одновременным ультразвуковым исследованием, авторы установили диагноз у 47 пациентов, чувствительность и специфичность метода составила 100 %. У всех пациентов с лимфомой и тимомой удалось установить гистологический подтип опухоли. Была показана безопасность манипуляции – осложнения диагностированы у 2 пациентов, во всех случаях представлены ненапряженным пневмотораксом [18]. В случае неинформативности или недоступности толстоигольной биопсии под УЗИ контролем возможно применение хирургической биопсии. Один из вариантов – передняя медиастинотомия, или операция Чемберлена, показана при больших опухолях переднего средостения, когда на первом этапе лечения может рассматриваться проведение неоадьювантной терапии.

Морфологическая верификация необходима в случае нерезектабельного процесса, при оценке возможности проведения неоадьювантной терапии, высокой вероятности лимфомы, у пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики опухолей средостения были разработаны ITMIG и представлены в 2011 г. [19].

Дифференциальная диагностика проводится между герминогенными опухолями средостения, лимфомой, доброкачественными образованиями тимуса: гиперплазией, кистой тимуса. В исследовании J.B. Ackman et al. из 160 операций по поводу не верифицированной на предоперационном этапе предполагаемой тимомы истинный диагноз злокачественной опухоли вилочковой железы был установлен в 54 случаях, что составило 33,8 %. Среди наиболее частых морфологических диагнозов: лимфома (23,8 %), киста тимуса (10,6 %), гиперплазия тимуса (7,5 %) [20].

Прогноз

Наиболее важным прогностическим фактором является радикальность хирургического лечения. В случае полного удаления опухоли 5-летняя выживаемость составляет 90, 90, 60, 25 % для I, II, III, IV стадий соответственно [10].

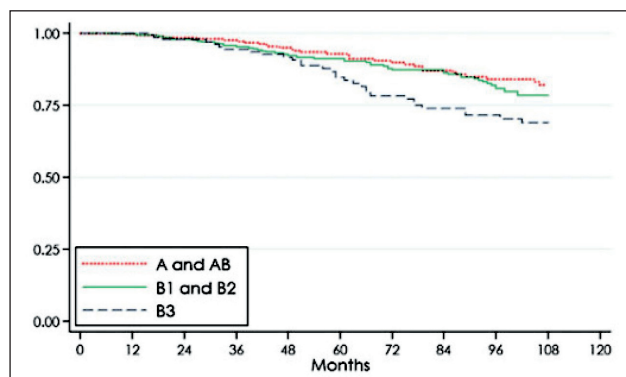


Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от морфологической структуры тимомы по типу ВОЗ [21]

Таблица

Показатели отдаленной выживаемости в зависимости от радикальности хирургического лечения

Авторы, год публикации	Число больных	Отдаленная выживаемость			Отдаленная выживаемость		
		Полная резекция	5-летняя	10-летняя	Неполная резекция	5-летняя	10-летняя
F. Rea et al., 2004 [23]	132	81,8 %	82,5 %	71 %	9,1 %	16 %	9 %
G. Zin et al., 2004 [24]	175	72 %	88,4 %	—	13,7 %	43,2%	—
K. Nakagama et al., 2003 [25]	130	95 %	96 %	94 %	5 %	33 %	33 %
J.F. Regnard et al., 1996 [26]	307	84,7 %	—	76 %	9,8 %	—	28 %
D.J. Kim et al., 2005 [27]	108	81,5 %	95 %	85 %	55 %	35 %	—
M. Okumura et al., 2002 [28]	273	94,5 %	9 8%	95 %	3,3 %	—	—

С целью оценки прогностической значимости морфологической классификации ВОЗ на отдаленную выживаемость в 2014 г. было проведено мультицентровое ретроспективное исследование под руководством Guertera. Проанализирован ка-тамнез 750 пациентов с опухолью вилочковой железы, которым выполнено хирургическое лечение за период с 1990 по 2011 г. Радикальная резекция была выполнена у 676 пациентов (91 %). 5-летняя выживаемость в группе тимом типа A/AB составила 93 %, B1/B2 – 90 %, B3 – 90 %, исследователи не получили доказательных данных, свидетельствующих о влиянии морфологической структуры по системе ВОЗ на отдаленную выживаемость (рис. 1). Независимым предиктором повышенного риска рецидива авторы выделяют стадию заболевания по системе Masaoka, радикальность резекции [21].

В мультицентровом исследовании, проведенном K. Kondo et al. и включающем 1320 пациентов, было показано, что наиболее прогностически значимый фактор отдаленной общей и безрецидивной выживаемости – полное удаление опухоли в объеме R0. При этом 5-летняя выживаемость у пациентов с тимомой III–IV стадии по Masaoka составила 92,9 % у пациентов в группе R0 резекции против 64,4 % в группе R1–R2 ($p < 0,001$). У пациентов, которым не выполнялось хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость составила 35,6 % [22]. Данные различных авторов [23–28] об отдаленной выживаемости у пациентов с тимомой в зависимости от радикальности хирургического лечения представлены в таблице.

Лечение

В случае резектабельной тимомы I–III стадии на первом этапе показано хирургическое лечение. При местнораспространенном опухолевом процессе с инвазивным ростом, диссеминацией по плевре и перикарду высок риск нерадикальной операции. С целью повышения вероятности R0 резекции может рассматриваться неоадьювантная терапия. Одним из вариантов является проведение индукционной химиолучевой терапии с препаратами цисплатин, эпозид или по схеме CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) [29].

В случае образования небольших размеров, соответствующего I–II стадии по Masaoka, с харак-

терной для тимомы КТ-семиотикой, морфологическая верификация на предоперационном этапе не показана [19]. При этом риск выполнения тимэктомии по поводу доброкачественного поражения тимуса (гиперплазия, киста тимуса) или лимфомы составляет порядка 25 % [20].

Не всегда представляется возможным достоверно выявить местно-инвазивный рост на предоперационном этапе. В этом случае рекомендуется проведение комбинированного лечения. Решение о проведении адьювантной терапии базируется на оценке трех факторов: радикальности операции, стадии заболевания, морфологической структуры опухоли. При неполной резекции для снижения риска локального рецидива предпочтительна послеоперационная лучевая терапия. Противоречивым является проведение адьювантной лучевой терапии после радикальной операции по поводу тимомы II стадии. Ранее такой подход широко практиковался, однако в исследованиях на больших когортах пациентов была доказана неэффективность лучевой терапии в снижении частоты локальных рецидивов и отдаленной общей выживаемости у пациентов, которым выполнена радикальная операция по поводу I, II стадии тимомы типа A, AB, B1 [30].

При нерадикальной операции в объеме R1, согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN), показана адьювантная лучевая терапия СОД 54 Гр. При операции в объеме R1 – СОД 60 Гр. При инвазии в капсулу опухоли проведение адьювантной лучевой терапии имеет уровень доказательности 2b. Проведение лучевой терапии показано при III стадии заболевания, когда риск местного рецидива чрезвычайно высок и может составлять, по данным различных авторов, от 28 до 45 % [22]. В случае R1, R2 резекции решение о назначении адьювантной терапии должно приниматься на междисциплинарном консилиуме.

Хирургическое лечение

Доступ выбора в хирургии опухолей вилочковой железы – полная или частичная срединная стернотомия – впервые описан Blalock в 1941 г. В случае вовлечения в опухолевый процесс легкого может рассматриваться вопрос о расширении

доступа до стерноторакотомии по типу «hemi-clamshell». При преобладании роста опухоли в сторону правой либо левой плевральной полости возможно применение передне-бокового торакотомного доступа.

Для тимомы I–II стадии стандартный объем оперативного вмешательства состоит в удалении всей ткани вилочковой железы в едином блоке с опухолевым узлом. В связи с тем, что верхние рога тимуса распространяются до уровня шеи, медиастинальная диссекция должна быть дополнена удалением жировой клетчатки выше плечеголовных вен. Объем тимэктомии может варьировать от полной (тотальное удаление вилочковой железы с окружающей жировой клетчаткой) до расширенной (удаление медиастинальной плевры и всей жировой клетчатки в переднем средостении). Было показано частое присутствие клеток вилочковой железы в медиастинальной жировой клетчатке вне ткани тимуса. В связи с потенциальным риском рецидива миастенического синдрома после операции у данной категории пациентов предпочтительна расширенная тимэктомия [31, 32].

Хирургическое лечение тимомы III стадии требует гибкого интраоперационного подхода. Стернотомный доступ может оказаться недостаточным для адекватной мобилизации и резекции вовлеченных структур. Стерноторакотомия открывает доступ к корню легкого и нижней полой вене, позволяя выполнить анатомическую резекцию легкого или протезирование сосуда, что может быть актуальным при вовлечении данных структур в опухолевый процесс. Объемы резекции легочной ткани могут варьироваться от атипичных резекций до пневмонэктомии в случае инфильтрации корня легкого, не выраженной междолевой борозды. С функциональной точки зрения безопасно может быть резецирован только один диафрагмальный нерв. Избежать релаксации купола диафрагмы помогает превентивная пликация. При инфильтрации стенки верхней полой вены меньше 1/3 диаметра может потребоваться краевая резекция, в случае поражения более 1/3 диаметра требуется циркулярная резекция с протезированием. При длительно существующем опухолевом тромбозе верхней полой вены, развитой коллатеральной сети протезирование верхней полой вены противопоказано в связи с высоким риском тромбоза протеза. В этом случае применяется резекция сосуда без протезирования [33]. В случае обнаружения отсеков опухоли по костальной плевре показана плеврэктомия. При комбинированных операциях тяжесть послеоперационного периода зависит от объема резецированной легочной ткани, пересеченных нервов (диафрагмальный, возвратный гортанный).

Увеличенные, измененные, плотные лимфоузлы, подозрительные относительно метастазирования, должны быть удалены, учитывая, что риск

лимфогенного метастазирования увеличивается от 2 % при тимоме до 25 % при раке тимуса [34]. По этой причине ITMIG рекомендует выполнять систематическую лимфодиссекцию в области переднего средостения и сеплинг внутригрудных лимфатических узлов при тимоме III стадии. В случае рака тимуса в объем лимфодиссекции включают надключичные и нижние шейные лимфоузлы [35].

С развитием торакоскопии, роботизированной хирургии данные методики стали применяться при хирургическом лечении тимом. В метаанализе Y. Yang et al. проанализированы 14 исследований, сравнивающих торакоскопическую тимэктомию с «открытой» операцией [36]. В исследование вошли 1087 пациентов. Авторы пришли к выводу, что применение малоинвазивных технологий достоверно снижает объем кровопотери, количество койко-дней, срок дренирования плевральной полости, частоту послеоперационных осложнений. В 13 из 14 исследований, вошедших в метаанализ, торакоскопический вариант операции применялся при небольших опухолях I–II стадии по Masaoka. Несмотря на доказанную безопасность и эффективность торакоскопической тимэктомии, авторы указывают на недостаточное количество данных по отдаленной 10-летней общей и безрецидивной выживаемости и ограничения метода при опухолях рамерами более 5 см [36].

Частота местного рецидива после полного удаления опухоли составляет от 11 % до 19 % и коррелирует со стадией по Masaoka: в исследовании C.D. Wrigth et al. у 126 пациентов после радикальной операции рецидив развился у 24 (19 %) больных, среди которых 83 % составили пациенты с IVa стадией, тогда как при тимоме I стадии рецидивов отмечено не было [37]. При I стадии риск местного рецидива невелик, частота возврата заболевания не превышает 3 %, в сроки до 10 лет после операции. По мере увеличения стадии заболевания растет и частота местного рецидива: при II стадии – до 11 %, при III стадии – до 30 %. Время до развития рецидива сокращается до 3 лет [38]. Наиболее частые локализации местного рецидива: медиастинальная плевра, диафрагма, легкое. Во многих случаях резервы химиолучевого лечения на данном этапе уже исчерпаны, тем не менее радикальное хирургическое удаление вторичных опухолевых очагов может обеспечить хорошую общую выживаемость [22].

По данным D. Cowen et al., метастатическое поражение чаще развивается у пациентов, не получавших лечение. У больных, которым выполнялась биопсия с целью морфологической верификации, отдаленные метастазы развились у 27 %, у пациентов, которым выполнена нерадикальная операция, – в 23 %, при радикальном хирургическом вмешательстве – в 7,9 % [39].

ЛИТЕРАТУРА

- Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *Journal of thoracic oncology*: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. NIH Public Access; 2010; 5: S260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
- Detterbeck F.C. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab.
- Bernatz P.E., Harrison E.G., Clagett O.T. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thor Cardiovasc Surg*. 1961; 42: 424–44.
- Levine G.D., Rosai J., Bearman R.M., Polliack A. The fine structure of thymoma, with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. *Am J Pathol*. 1975; 81: 49–86.
- Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. World Health Organization Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press Lyon. 2000.
- Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981; 48: 2485–92.
- Koga K., Matsuno Y., Noguchi M., Mukai K., Asamura H., Goya T., Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Intern*. 1994; 44: 359–67.
- Bedini A.V., Andreani S.M., Tavecchio L., Fabbri A., Giardini R., Camerini T., Bufalino R., Morabito A., Rosai J. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thor Surg*. 2005; 80: 1994–2000. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.019
- Yagi K., Hirata T., Fukuse T., Yokomise H., Inui K., Ike O., Mizuno H., Aoki M., Hitomi S., Wada H. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg*. 1996 Feb; 61 (2): 521–4.
- Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thor Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 376–84. doi: S0022-5223(96)70265-9
- Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H.T., Aarli J., Kirchner T., Hohlfield R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology*. 1997; 49: 1454–7.
- Rosenow E.C., Hurley B.T. Disorders of the thymus. A review. *Archives of internal medicine*. 1984; 144: 763–70.
- Detterbeck F.C., Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126 (11): 2186–91.
- Tomaszek S., Wigle D.A., Keshavjee S., Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun; 87 (6): 1973–80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.095.
- Marom E.M. Imaging Thymoma. *J Thor Oncol*. 2010; 5: S296–303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f209ca
- Yanagawa M., Tomiyama N. Prediction of Thymoma Histology and Stage by Radiographic Criteria. *Thorac Surg Clin*. 2011 Feb; 21 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.08.008.
- Ali S.Z., Erozan Y.S. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol*. 42: 845–54.
- Annessi V., Paci M., De Franco S., Cavazza A., Ferrari G., Ricchetti T., Sgarbi G. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. *Chir Ital*. 55: 379–84.
- Ruffini E., Van Raemdonck D., Detterbeck F., Rocco G., Thomas P., Venuta F.; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Questionnaire Working Group. Management of Thymic Tumors: A Survey of Current Practice among Members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2011 Mar; 6 (3): 614–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e318207cd74.
- Ackman J.B., Verzosa S., Kovach A.E., Louissaint A.Jr., Lanuti M., Wright C.D., Shepard J.A., Halpern E.F. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol*. 2015 Mar; 84 (3): 524–33. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.042.
- Guerrera F., Rendina E.A., Venuta F., Margaritora S., Ciccone A.M., Novellis P., Novero D., Anile M., Bora G., Rena O., Casadio C., Mussi A., Evangelista A., Ruffini E., Lucchi M., Filosso P.L. Does the World Health Organization histological classification predict outcomes after thymectomy? Results of a multicentre study on 750 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jul; 48 (1): 48–54. doi: 10.1093/ejcts/ezu368.
- Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*. 2003 Sep; 76 (3): 878–84.
- Rea F., Marulli G., Girardi R., Bortolotti L., Favaretto A., Galigioni A., Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *European journal of cardio-thoracic surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Aug; 26 (2): 412–8.
- Zhu G., He S., Fu X., Jiang G., Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15; 60 (4): 1113–9.
- Nakagawa K., Asamura H., Matsuno Y., Suzuki K., Kondo H., Maeshima A., Miyaoka E., Tsuchiya R. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 1134–40. doi: 10.1016/S0022
- Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thor Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 376–84. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70265-9
- Kim D.J., Yang W.I., Choi S.S., Kim K.D., Chung K.Y. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest*. 2005; 127: 755–61. doi: 10.1378/chest.127.3.755
- Okumura M., Ohta M., Tateyama H., Nakagawa K., Matsumura A., Maeda H., Tada H., Eimoto T., Matsuda H., Masaoka A. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer*. 2002; 94: 624–32.
- Venuta F., Rendina E.A., Longo F., De Giacomo T., Anile M., Mercadante E., Ventura L., Osti M.F., Francioni F., Coloni G.F. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thor Surg*. 2003; 76: 1866–72.
- Forquer J.A., Rong N., Fakiris A.J., Loehrer P.J.Sr., Johnstone P.A. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1; 76 (2): 440–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.016.
- Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Detterbeck F.C. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2014 Feb; 17 (2): 90–4. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.05.
- Masaoka A., Nagaoka Y., Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Oct; 70 (4): 747–54.
- Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.А., Казакевич В.И., Амриалиев А.М., Вурсол Д.А., Курсанова О.Н. Циркулярная резекция верхней полой вены без протезирования у больных с опухолью средостения, осложнённой синдромом медиастинальной компрессии. *Онкохирургия*. 2013; 5: 60–6.
- Kondo K., Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec; 76 (6): 1859–64.
- Detterbeck F.C., Moran C., Huang J., Suster S., Walsh G., Kaiser L., Wick M. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thor Oncol*. 2011; 6: S1730–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567.
- Yang Y., Dong J., Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Nov; 42 (11): 1720–28. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029.
- Wright C.D., Wain J.C., Wong D.R., Donahue D.M., Gaissert H.A., Grillo H.C., Mathisen D.J. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Nov; 130 (5): 1413–21.
- Detterbeck F., Youssef S., Ruffini E., Okumura M. A Review of Prognostic Factors in Thymic Malignancies. *J Thor Oncol*. 2011; 6: S1698–704. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e7b12.
- Cowen D., Richaud P., Mornex F., Bachelot T., Jung G.M., Mirabel X., Marchal C., Lagrange J.L., Rambert P., Chaplain G. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *FNCLCC trialists. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol*. 1995 Jan; 34 (1): 9–16.

Поступила 6.07.17

Принята в печать 1.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александров Олег Александрович, клинический ординатор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com.

Рябов Андрей Борисович, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела торако-абдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: ryabovdoc@mail.ru. SPIN-код: 9810-5315.

Пикин Олег Валентинович, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: pikin_ov@mail.ru. SPIN-код: 2381-5969.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THYMOMA (REVIEW OF THE LITERATURE)

O.A. Alexandrov, A.B. Ryabov, O.V. Pikin

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
3, Botkinsky proezd 2-nd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

Abstract

Objective. We aimed to systematically review the literature dealing with the epidemiology, classification, clinical course, diagnosis and treatment of thymoma. **Material and methods.** We reviewed retrospective and prospective randomized trials using Medline and Elibrary databases. **Results.** The classification system, prognostic factors, paraneoplastic syndromes and their incidence in patients with thymoma were described. The diagnostic value of computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography was evaluated and the methods of morphologic verification were described. The main attention was paid to multimodality treatment of thymoma, including surgery and intraoperative radiotherapy. **Conclusion.** Thymoma is a rare tumor. The accumulation of long-term follow-up results prompted the changes in clinical management of thymoma. Predisposition to late recurrence even after radical surgery determined multimodality treatment strategies.

Key words: thymoma, mediastinal tumor, thymic tumor.

REFERENCES

1. Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. NIH Public Access; 2010; 5: S260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
2. Dettmerbeck F.C. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. J Thorac Oncol. 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab.
3. Bernatz P.E., Harrison E.G., Clagett O.T. Thymoma: a clinicopathologic study. J Thor Cardiovasc Surg. 1961; 42: 424–44.
4. Levine G.D., Rosai J., Bearman R.M., Polliack A. The fine structure of thymoma, with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. Am J Pathol. 1975; 81: 49–86.
5. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press Lyon. 2000.
6. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981; 48: 2485–92.
7. Koga K., Matsuno Y., Noguchi M., Mukai K., Asamura H., Goya T., Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Intern. 1994; 44: 359–67.
8. Bedini A.V., Andreani S.M., Tavecchio L., Fabbri A., Giardini R., Camerini T., Bufalino R., Morabito A., Rosai J. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. Ann Thor Surg. 2005; 80: 1994–2000. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.019.
9. Yagi K., Hirata T., Fukuse T., Yokomise H., Inui K., Ike O., Mizuno H., Aoki M., Hitomi S., Wada H. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann Thorac Surg. 1996 Feb; 61 (2): 521–4.
10. Regnard J.F., Magdeleine P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thor Cardiovasc Surg. 1996; 112: 376–84. doi: S0022-5223(96)70265-9.
11. Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H.T., Aarli J., Kirchner T., Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology. 1997; 49: 1454–7.
12. Rosenow E.C., Hurley B.T. Disorders of the thymus. A review. Archives of internal medicine. 1984; 144: 763–70.
13. Dettmerbeck F.C., Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. Chin Med J (Engl). 2013; 126 (11): 2186–91.
14. Tomaszek S., Wigle D.A., Keshavjee S., Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice. Ann Thorac Surg. 2009 Jun; 87 (6): 1973–80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.095.
15. Marom E.M. Imaging Thymoma. J Thor Oncol. 2010; 5: S296–303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f209ca.
16. Yanagawa M., Tomiyama N. Prediction of Thymoma Histology and Stage by Radiographic Criteria. Thorac Surg Clin. 2011 Feb; 21 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.08.008.
17. Ali S.Z., Erozan Y.S. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. Acta Cytol. 42: 845–54.
18. Annessi V., Paci M., De Franco S., Cavazza A., Ferrari G., Ricchetti T., Sgarbi G. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. Chir Ital. 55: 379–84.

19. Ruffini E., Van Raemdonck D., Detterbeck F., Rocco G., Thomas P., Venuta F.; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Questionnaire Working Group. Management of Thymic Tumors: A Survey of Current Practice among Members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol.* 2011 Mar; 6 (3): 614–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e318207cd74.
20. Ackman J.B., Verzosa S., Kovach A.E., Louissaint A.Jr., Lanuti M., Wright C.D., Shepard J.A., Halpern E.F. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol.* 2015 Mar; 84 (3): 524–33. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.042.
21. Guerrero F., Rendina E.A., Venuta F., Margaritora S., Ciccone A.M., Novellis P., Novero D., Anile M., Bora G., Rena O., Casadio C., Mussi A., Evangelista A., Ruffini E., Lucchi M., Filosso P.L. Does the World Health Organization histological classification predict outcomes after thymomectomy? Results of a multicentre study on 750 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jul; 48 (1): 48–54. doi: 10.1093/ejcts/ezu368.
22. Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep; 76 (3): 878–84.
23. Rea F., Marulli G., Girardi R., Bortolotti L., Favaretto A., Galigioni A., Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *European journal of cardio-thoracic surgery.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug; 26 (2): 412–8.
24. Zhu G., He S., Fu X., Jiang G., Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15; 60 (4): 1113–9.
25. Nakagawa K., Asamura H., Matsuno Y., Suzuki K., Kondo H., Maeshima A., Miyaoka E., Tsuchiya R. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 1134–40. doi: 10.1016/S0022.
26. Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 376–84. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70265-9.
27. Kim D.J., Yang W.I., Choi S.S., Kim K.D., Chung K.Y. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest.* 2005; 127: 755–61. doi: 10.1378/chest.127.3.755.
28. Okumura M., Ohta M., Tateyama H., Nakagawa K., Matsumura A., Maeda H., Tada H., Eimoto T., Matsuda H., Masaoka A. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer.* 2002; 94: 624–32.
29. Venuta F., Rendina E.A., Longo F., De Giacomo T., Anile M., Mercadante E., Ventura L., Osti M.F., Francioni F., Coloni G.F. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thor Surg.* 2003; 76: 1866–72.
30. Forquer J.A., Rong N., Fakiris A.J., Loehrer P.J.Sr., Johnstone P.A. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1; 76 (2): 440–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.016.
31. Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Detterbeck F.C. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2014 Feb; 17 (2): 90–4. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.05.
32. Masaoka A., Nagaoka Y., Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975 Oct; 70 (4): 747–54.
33. Pikin O.V., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Kazakevich V.I., Amiraliev A.M., Vursol D.A. Resection of the superior vena cava without reconstruction in patients with mediastinal tumor, complicated by the syndrome of mediastinal compression. *Oncosurgery.* 2013; 5: 60–6. [in Russian]
34. Kondo K., Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec; 76 (6): 1859–64.
35. Detterbeck F.C., Moran C., Huang J., Suster S., Walsh G., Kaiser L., Wick M. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thor Oncol.* 2011; 6: S1730–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567.
36. Yang Y., Dong J., Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Nov; 42 (11): 1720–28. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029.
37. Wright C.D., Wain J.C., Wong D.R., Donahue D.M., Gaisert H.A., Grillo H.C., Mathisen D.J. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Nov; 130 (5): 1413–21.
38. Detterbeck F., Youssef S., Ruffini E., Okumura M. A Review of Prognostic Factors in Thymic Malignancies. *J Thor Oncol.* 2011; 6: S1698–704. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e7b12.
39. Cowen D., Richaud P., Mornex F., Bachelot T., Jung G.M., Mirabel X., Marchal C., Lagrange J.L., Rambert P., Chaplain G. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol.* 1995 Jan; 34 (1): 9–16.

Received 6.07.17
Accepted 1.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Alexandrov Oleg A., Clinical Resident, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com.

Ryabov Andrey B., MD, DSc, Professor, Head of Thoracic and Abdominal Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: ryabovdoc@mail.ru. SPIN-code: 9810-5315.

Pikin Oleg V., MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: pikin_ov@mail.ru. SPIN-code: 2381-5969.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

УДК: 618.19-006.6-056.7: 575.113

Для цитирования: Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козьяков А.Е., Коваленко С.П. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 84–88. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

For citation: Paul G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozzyakov A.E., Kovalenko S.P. Detection of mutations related to hereditary cancer in relatives of breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 84–88. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА, У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Пауль¹, Н.А. Матяш¹, Е.Е. Писарева^{1,2}, М.С. Анисименко^{1,2},
А.Е. Козьяков^{2,3}, С.П. Коваленко^{1,2}

Лаборатория генодиагностики ООО «Биолинк», г. Новосибирск, Россия¹

630055, г. Новосибирск, ул. Разъездная, 14. E-mail: jocus@bk.ru¹

Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск, Россия²

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12. E-mail: jocus@bk.ru²

Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск, Россия³

630000, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2. E-mail: dr-anton72@mail.ru³

Аннотация

Представлены результаты анализа мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC среди 3850 неслектированных больных Новосибирской области с диагнозом рак молочной железы. В ходе анализа выявлено 170 пробандов – носителей мутаций *BRCA1* 5382insC или *CHEK2* 1100delC. Впервые для российских пациентов показано, что более 80 % больных готовы информировать родственников о возможной генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Среди 144 обследованных родственников больных первой степени родства выявлено 59 носителей мутаций *BRCA1* 5382insC или *CHEK2* 1100delC. Проведен анализ возникновения онкологических заболеваний у носителей мутаций в течение двух лет после начала наблюдения, для этого через два года после начала работы проводился телефонный опрос пробандов и/или их родственников. В ходе опроса зафиксировано, что более чем у 18 % носителей мутаций в течение двух лет обнаружены рецидивы или впервые выявлены онкологические заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак, рак молочной железы, молекулярно-генетический скрининг, мутация *BRCA1* 5382insC, мутация *CHEK2* 1100delC.

Наследственные факторы обуславливают до 10 % всех случаев возникновения рака молочной железы и до 20 % случаев рака яичников [1]. Значительная часть наследственных форм рака молочной железы и рака яичников обусловлена мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. У носителей мутации в генах *BRCA1/2* вероятность появления злокачественного новообразования в течение жизни очень высока – до 90 % [2]. Выявление носителей мутаций позволяет выделить группу пациентов высокого онкологического риска. Сфокусированность на пациентах высокого риска при профилактических мероприятиях позволяет выявить опухоль на ранней стадии, малотравматично удалить её, сохраняя пациенту после операции комфортный уровень жизни.

Если алгоритмы визуального наблюдения для обнаружения опухоли разработаны достаточно хорошо, то выявление пациентов-носителей мутаций остается проблемой. Принятый в США и в ряде стран Европы генетический анализ с целью выявления «раковых семей» в большинстве онкологических диспансеров России не проводится, кроме того, более 30 % носителей мутаций не выявляются с использованием анализа родословных [3]. Тотальные скрининговые программы достаточно громоздки, затратны и вряд ли реализуемы в современных условиях финансирования здравоохранения. В то же время данные по распространенности мутаций среди жителей России позволяют сформулировать эффективный и малозатратный алгоритм

выявления носителей мутаций. Действительно, в целом ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что в России выражен «эффект основателя», т.е. среди мутаций, обнаруженных в гене *BRCA1*, в подавляющем большинстве случаев выявляют инсерцию *BRCA1* 5382insC. В несколько раз реже по сравнению с инсерцией *BRCA1* 5382insC встречаются мутации *BRCA1* C61G, *BRCA1* 4154delA, *BRCA1* 185delAG, встречаемость остальных мутаций в гене *BRCA1* не изучена, судя по всему в России они встречаются значительно реже [4, 5]. Информация о распространенности в России мутаций в гене *BRCA2* на данный момент крайне фрагментарна, часто встречающихся мутаций не обнаружено. Наряду с мутациями в генах *BRCA1/2* определенный вклад в формирование наследственных форм рака вносят мутации в других генах, в частности мутаций 1100delC в гене *CHEK2* [6].

Ранее нами были получены данные о распространенности наиболее значимых мутаций среди населения в целом и среди больных раком молочной железы г. Новосибирска [4, 5, 7]. Согласно этим данным, один из 400 жителей Новосибирской области – носитель мутации *BRCA1* 5382insC.

Принимая во внимание доминирование мутации *BRCA1* 5382insC в популяции и достаточно часто встречающуюся мутацию *CHEK2* 1100delC, в настоящей работе предложен и апробирован подход, который позволяет выявлять носителей мутаций, связанных с формированием наследственных форм рака через скрининг наличия частых мутаций у всех больных с диагнозом «рак молочной железы». При выявлении носителей мутаций среди больных возможен анализ мутаций у родственников первой степени родства. Исходя из доминантного типа наследования менделевского типа, можно ожидать, что примерно половина родственников будут носителями мутаций. Стоит отметить, что в России готовность носителей мутаций предоставить информацию о родственниках не изучена и вовсе не является очевидной. В ряде работ зарубежных исследователей отмечено ложное «чувство вины» онкологических больных – носителей мутации перед родственниками [8, 9]. Такая психологическая особенность может препятствовать получению информации о родственниках.

Цель исследования – апробировать систему выявления носителей мутаций с использованием тотального анализа часто встречающихся мутаций у всех больных раком молочной железы, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении.

Материал и методы

С апреля 2013 г. по июнь 2016 г. были собраны образцы крови у 3850 больных с диагнозом рак молочной железы, находившихся на лечении в Новосибирском областном онкологическом

диспансере. ДНК выделяли из образцов крови с использованием наборов Реал-Бест-100 (Вектор-Бест, Новосибирск). Анализ наличия мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC проводили с использованием наборов реагентов производства ООО «Биолинк» (г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя. Анализ проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США).

При выявлении мутаций больной был консультирован генетиком, который составлял родословную, определял родственников, вероятных носителей мутаций, информировал больного о возможности прохождения его родственниками молекулярно-генетического анализа. При согласии родственников на молекулярно-генетический анализ исследовали у них наличие соответствующих мутаций. При выявлении мутаций у родственников больных рекомендовали маммографию, МРТ молочных желез и УЗИ органов малого таза не реже 1 раза в год.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным ранее данным [3], около 3 % больных раком молочной железы (РМЖ) – носители наиболее частой мутации (*BRCA1* 5382insC), связанной с наследственными формами рака. В нашем исследовании среди 3850 обследованных больных РМЖ было выявлено 138 (3,6 %) пациенток с мутациями в гене *BRCA1*. Среди всех обследованных 32 (0,8 %) пациентки были носителями мутации *CHEK2* 1100delC. Таким образом, 170 (4,4 %) больных среди всех обследованных с диагнозом рак молочной железы независимо от семейной истории – носители мутаций, с высокой вероятностью предопределяющих заболевание раком молочной железы или раком яичников.

С больными, у которых была выявлена мутация, проводили консультацию генетика, в ходе которой выясняли наличие родственников первой степени родства. Стоит отметить, что некоторые больные отказались от консультаций генетика либо от привлечения родственников к проведению генетических исследований. Из 170 больных-носителей мутаций 32 (18,8 %) отказались от консультаций генетика. Отказ носителей мутаций от консультаций генетика обсуждается в литературе и часто связан со своеобразным ложным «комплексом вины» больного перед родственниками. У больного формируется ложное ощущение вины в «передаче мутации» родственникам, дабы избежать обсуждения такой «передачи мутации» близким родственникам, больные в ряде случаев отказываются от информирования родственников о наследственной форме заболевания [8, 9]. Безусловно, могут быть и прочие причины отказа от генетического консультирования, например, отсутствие контакта или конфликтная ситуация с родственниками, депрессивное состояние, связанное с заболеванием.

Таблица

Случаи онкологических заболеваний у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, выявленные в ходе телефонных опросов и диспансерного наблюдения

Обследуемая группа	Летальные исходы	Рак молочной железы		Рак яичников	Онкологические заболевания прочих / неутонченной локализации	Итого
		на основании опроса	на основании инструментального обследования в рамках программы			
Пробанды-носители мутации 5382insC в гене <i>BRCA1</i>	2	1	3	5	1	12
Пробанды-носители мутации 1100delC в гене <i>CHEK2</i>	Не выявлено	Не выявлено		Не выявлено	2	2
Родственники носителей мутации 5382insC в гене <i>BRCA1</i>	Не выявлено	3	2	1	1	7
Родственники носителей мутации 1100delC в гене <i>CHEK2</i>	Не выявлено	2		Не выявлено	Не выявлено	2
Все пациенты	2	6	5	6	4	23

В то же время, согласно нашим результатам, менее 20 % больных отказывалась от генетического консультирования, большая часть больных позитивно отзывались на предложение пройти консультацию генетика. Генетическое консультирование позволило составить родословные 138 больных, имеющих мутации, и выявить 244 родственника первой степени родства. По различным причинам (в основном отдаленное место жительства) из 244 родственников обследовано 144 (59 %). Среди 144 обследованных выявлено 59 носителей мутаций (41 %), что хорошо согласуется с ожидаемой частотой выявления при доминантном аутосомном наследовании (50 %).

При обнаружении мутаций у больных и их родственников им предлагалось проходить ежегодно МРТ и маммографию, УЗИ органов малого таза и мониторинг маркера СА125 в крови с целью выявления опухолей на самом раннем этапе развития. Профилактическую МРТ прошли в рамках программы 32 носителя мутаций, маммографию – 50.

В феврале 2017 г. были проведены телефонные опросы пробандов. Были заданы вопросы о возникновении рецидивов онкологических заболеваний, о возникновении заболеваний у родственников – носителей мутаций. Среди носителей мутаций в гене *BRCA1* и в гене *CHEK2* интервью было проведено с 127 пробандами (в случае невозможности связаться с ними интервью проводили с родственниками). Среди 127 пробандов было зарегистрировано два летальных исхода – оба носители мутации в гене *BRCA1*. Среди носителей мутации в гене *BRCA1* у пробандов выявлено 7 рецидивов, среди которых в 1 случае – рак молочной железы, в 5 случаях – рак яичников, в 1 случае – рак надпочечников. У родственников – носителей мутации в гене *BRCA1* в 1 случае выявлен рак молочной железы, в 1 случае – рак желудка, в 1 случае – рак яичников. Кроме

того, одна пациентка сообщила о раке молочной железы у матери и у бабушки, не проходивших молекулярно-генетическое обследование.

Среди пробандов – носителей мутации в гене *CHEK2* в результате опроса выявлено два рецидива онкологических заболеваний – в одном случае рак мочевого пузыря, в другом случае – опухоль женской половой сферы неутонченной локализации. У одной пациентки у бабушки по отцу и сестры отца диагностирован рак молочной железы. В таблице приведены обобщенные данные об онкологических заболеваниях у носителей мутаций *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC за период 2013–16 гг.

Опросы, проведенные со 127 носителями мутаций, позволили получить информацию о 18 случаях онкологических заболеваний, возникших в течение трех лет, что составляет 14 % от всех опрошенных (таблица). Кроме того, среди 32 носителей мутации в гене *BRCA1*, прошедших обследование молочных желез на магнитно-резонансном томографе, уже в течение первых 6 мес работы программы было выявлено 3 пациентки с опухолями молочных желез, злокачественный характер которых был подтвержден. Среди 50 носителей мутаций – родственников пробандов было выявлено 2 случая опухолей при проведении маммографии. Во всех этих случаях опухоли были выявлены на ранней стадии (не более 7 мм). Учитывая эти данные, можно заключить, что почти у 18 % от всех выявленных носителей мутаций в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования.

Заключение

Проведенное пилотное исследование позволяет сделать вывод о крайне высокой эффективности формирования группы высокого онкологического риска на основе молекулярно-генетического исследования. В работе впервые в России показано,

что до 18 % пациентов отказываются привлекать к молекулярно-генетическому исследованию родственников, что, возможно, объясняется «комплексом вины» пробандов [8, 9].

Группа высокого онкологического риска – это носители мутаций 5382insC в гене *BRCA1* и 1100delC в гене *CHEK2*. Эта когорта составляет 4,4 % от всех больных РМЖ. Кроме того, к этой же группе относится примерно половина родственников носителей мутации (первой степени родства). Показано, что в группе, сформированной на основе анализа мутаций 5382insC в гене *BRCA1* и 1100delC в гене *CHEK2*, почти у 18 % от всех выявленных носителей мутаций в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования. Постоянное наблюдение пациентов из группы высокого риска позволило бы выявить у них заболевание на самой ранней стадии, малотравматично удалить опухоль

и обоснованно рассчитывать на продолжительную жизнь пациентов после операции.

Использованный подход технологичен, а может работать только с пациентами селективной группы. Предложенный и апробированный подход может быть использован в клинической практике при формировании групп высокого риска возникновения онкологического заболевания.

Усиление акцентов профилактики онкологических заболеваний с фокусом, прежде всего, на группы высокого риска позволит уменьшить смертность от онкологических заболеваний и получить экономию бюджета уже на первых этапах внедрения методов молекулярно-генетического мониторинга [10] и, возможно, создаст условия для элиминации соответствующих мутаций из популяции при планировании семьи носителями мутаций на последующих этапах мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun; 4 (3): 174–91. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.011.
2. Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S., Rhiem K., Meindl A., Rahner N., Dikow N., Plendl H., Debatin I., Grimm T., Gadzicki D., Flöttmann R., Horvath J., Schröck E., Stock F., Schäfer D., Schwaab I., Kartsonaki C., Mavaddat N., Schlegelberger B., Antoniou A.C., Schmutzler R.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013 Jun; 50 (6): 360–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
3. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D., Sun C.C., Daniels M.S., Lu K.H., Arun B. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28 (27): 4214–20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0719.
4. Iyevleva A.G., Suspitin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep N., Devilee P., Imyanikov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010 Dec 8; 298 (2): 258–63. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
5. Anisimenko M.S., Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Voevoda M.I., Kovalenko S.P. BRCA1 gene mutations frequency estimation by allele-specific real-time PCR of pooled genomic DNA samples. *Breast.* 2013 Aug; 22 (4): 532–6. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.007.
6. Yang Y., Zhang F., Wang Y., Liu S.C. CHEK2 1100delC variant and breast cancer risk in Caucasians: a meta-analysis based on 25 studies with 29,154 cases and 37,064 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 Jul; 13 (7): 3501–5. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3501.
7. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Анисименко М.С., Воевода М.И., Коваленко С.П., Ляхович В.В. Анализ распространенности мутаций BRCA1 5382insC и CHEK2 1100delC у жителей Сибирского региона. *Генетика.* 2012; 48 (6): 768–72.
8. Rowland E., Plumridge G., Considine A.M., Metcalfe A. Preparing young people for future decision-making about cancer risk in families affected or at risk from hereditary breast cancer: A qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Dec; 25: 9–15. doi: 10.1016/j.ejon.2016.08.006.
9. Schneider K.L., Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. *J Community Genet.* 2014 Jan; 5 (1): 31–48. doi: 10.1007/s12687-013-0160-2.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т., Мусина Н.З. Фармако-экономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2009; 2 (4): 25–33.

Поступила 24.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пауль Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией, врач-лабораторный генетик, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: galapaul@mail.ru.

Матяш Наталия Александровна, заведующая медицинским отделом, врач-генетик, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия).

Писарева Екатерина Евгеньевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, ООО «Биолинк» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7151-5842.

Анисименко Максим Сергеевич, младший научный сотрудник, НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Россия). E-mail: jocus@bk.ru. SPIN-код: 7751-0277.

Козьяков Антон Евгеньевич, заведующий отделением, врач-онколог, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия). E-mail: dr-anton72@mail.ru. SPIN-код: 9596-0420.

Коваленко Сергей Петрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией, НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск, Россия). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com. SPIN-код: 2272-6747.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DETECTION OF MUTATIONS RELATED TO HEREDITARY CANCER IN RELATIVES OF BREAST CANCER PATIENTS

G.A. Paul¹, N.A. Matyash¹, E.E. Pisareva^{1,2}, M.S. Anisimenko^{1,2},
A.E. Kozyakov^{2,3}, S.P. Kovalenko^{1,2}

Biolink Ltd, Novosibirsk, Russia¹

14, Razezdnaya Str., 630055-Novosibirsk, Russia. E-mail: jocus@bk.ru¹

Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia²

2/12, Tumakova Str., 630117-Novosibirsk, Russia. E-mail: jocus@bk.ru²

Novosibirsk regional oncological clinic, Novosibirsk, Russia³

2, Plahotnogo Str., 630000-Novosibirsk, Russia. E-mail: dr-anton72@mail.ru³

Abstract

The *BRCA1* 5382insC and *CHEK2* 1100 delC mutations were analyzed in 3850 of non-selected breast cancer patients residing in Novosibirsk region, Russia. One hundred seventy probands, *BRCA1* 5382insC or *CHEK2* 1100delC mutation carriers, were found. The study demonstrated that more than 80 % of probands informed relatives about their hereditary or familial cancer risk. Fifty-nine *BRCA1* 5382insC and *CHEK2* 1100 delC mutation carriers were found among 144 proband's relatives. Mutation carriers or their relatives were interviewed two years after starting the project. At least 18 % of the mutation carriers reported primary tumor or recurrence of the tumor 2 years after starting the project.

Key words: hereditary cancer, breast cancer, mutation screening, *BRCA1* 5382insC mutation, *CHEK2* 1100delC mutation.

REFERENCES

1. Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun; 4 (3): 174–91. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.011.
2. Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S., Rhiem K., Meindl A., Rahner N., Dikow N., Plendl H., Debatin I., Grimm T., Gadzicki D., Flöttmann R., Horvath J., Schröck E., Stock F., Schäfer D., Schwaab I., Kartsonaki C., Mavaddat N., Schlegelberger B., Antoniou A.C., Schmutzler R.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting *BRCA1/2* mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013 Jun; 50 (6): 360–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
3. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D., Sun C.C., Daniels M.S., Lu K.H., Arun B. Expanding the criteria for *BRCA* mutation testing in breast cancer survivors *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28 (27): 4214–20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0719.
4. Iyevleva A.G., Susptsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep Nv., Devilee P., Imyaninov E.N. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010 Dec 8; 298 (2): 258–63. doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
5. Anisimenko M.S., Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Voevoda M.I., Kovalenko S.P. *BRCA1* gene mutations frequency estimation by allele-specific real-time PCR of pooled genomic DNA samples. *Breast.* 2013 Aug; 22 (4): 532–6. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.007.
6. Yang Y., Zhang F., Wang Y., Liu S.C. *CHEK2* 1100delC variant and breast cancer risk in Caucasians: a meta-analysis based on 25 studies with 29,154 cases and 37,064 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 Jul; 13 (7): 3501–5. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3501.
7. Chasovnikova O.B., Mitrofanov D.V., Anisimenko M.S., Kovalenko S.P., Lyakhovich V.V., Voevoda M.I. Prevalence of mutations *BRCA1* 5382insC, and *CHEK2* 1100delC in the population of Siberian region. *Genetics.* 2012; 48 (6): 768–72. [in Russian]
8. Rowland E., Plumridge G., Considine A.M., Metcalfe A. Preparing young people for future decision-making about cancer risk in families affected or at risk from hereditary breast cancer: A qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Dec; 25: 9–15. doi: 10.1016/j.ejon.2016.08.006.
9. Schneider K.I., Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. *J Community Genet.* 2014 Jan; 5 (1): 31–48. doi: 10.1007/s12687-013-0160-2.
10. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguyen T., Musina N.Z. Pharmacoeconomic analysis of treatment patients with breast cancer according Russian standard. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeconomics.* 2009; 2 (4): 25–33. [in Russian]

Received 25.05.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Paul Galina A., MD, Head of laboratory, Biolink Ltd. (Novosibirsk, Russia). E-mail: galapaul@mail.ru.

Matyash Natalia A., Head of the Medical Department, Biolink Ltd. (Novosibirsk, Russia). E-mail: 2489009status@mail.ru.

Pisareva Ekaterina E., PhD, Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: katerina.pisareva@mail.ru. SPIN-code: 7151-5842.

Anisimenko Maxim S., Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: jocus@bk.ru. SPIN-code: 7751-0277.

Kozyakov Anton E., MD, oncologist, Novosibirsk Regional Oncological Clinic (Novosibirsk, Russia). E-mail: dr-anton72@mail.ru. SPIN-code: 9596-0420.

Kovalenko Sergei P., PhD, Head of the laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics (Novosibirsk, Russia). E-mail: sp_kovalenko@yahoo.com. SPIN-code: 2272-6747.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В.* Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 89–95. – DOI: 89.0.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95

For citation: *Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V.* Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 89–95. – DOI: 89.0.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

**И.Н. Одинцова¹, О.В. Черемисина², Л.Ф. Писарева², И.О. Спивакова²,
М.В. Вусик²**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия¹

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: OdintsovaIN2017@mail.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

Введение. Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. В России наблюдается рост заболеваемости при неудовлетворительной ранней диагностике. Актуальна проблема колоректального рака и для Томской области, входящей в состав Сибирского федерального округа. **Цель исследования** – оценить эпидемиологическую ситуацию по колоректальному раку в Томской области, предложить мероприятия по ее улучшению. **Материал и методы.** Показатели заболеваемости и состояния онкологической помощи рассчитывались за период с 2005 по 2015 г. с использованием официально-отчетной документации областного онкологического диспансера, данных государственной статистики о годовой численности населения и программы «ОНКОСТАТ». Проанализированы результаты обследования 170 пациентов неорганизованного населения, направленных на видеокколоноскопию за 2013–2016 гг. **Результаты.** В течение исследуемого периода число больных колоректальным раком в Томской области увеличилось на 39,9 %. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения области (без учета рака кожи) колоректальный рак занимает второе место. Наибольшие показатели заболеваемости регистрируются в возрасте старше 55 лет. Средний возраст заболевших в 2015 г. составил 56,3 года. Различия среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами – 2,6 года. В динамике наблюдается уменьшение среднего возраста заболевших как у мужчин, так и у женщин. В 2015 г. заболеваемость колоректальным раком (оба пола 30,9 на 100 тыс. населения) была одной из самых высоких среди административных территорий, входящих в состав Сибирского федерального округа. В течение времени показатель варьировался с тенденцией к росту у мужчин и стабилизацией у женщин. Кумулятивный риск развития КРР у жителей области составил 7,9 %, этот показатель увеличился по сравнению с 2005 г. (6,5 %). У мужчин (10,1 %) он выше, чем у женщин (6,9 %). Показатели специализированной помощи больным колоректальным раком за 10-летний период улучшились. Но осталась низкой выявляемость заболевания на профилактических осмотрах, запущенность снизилась незначительно, высока одногодичная летальность, менее половины заболевших находятся на учете 5 лет и более. Исследование показало, что скрининговые программы, основанные на определении скрытой крови в кале, недостаточно специфичны. Предлагается использовать как метод скрининга для выявления предпухлевых заболеваний толстой кишки колоноскопию с применением видеоэндоскопов высокого разрешения и узкоспектральной эндоскопии (NBI).

Ключевые слова: колоректальный рак, Томская область, заболеваемость, скрининг, колоноскопия.

Колоректальный рак (КРР) – распространенная онкологическая патология. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире КРР ежегодно заболевает более 1,36 млн человек, число смертельных исходов от него около 700 тыс.

В структуре онкологической заболеваемости женской популяции КРР занимает второе место (9,2%), уступая лишь раку молочной железы (25,1%), в мужской популяции – третье место (10,1 %) после рака легкого (16,8 %) и предстательной железы

(14,8 %) (без учета рака кожи). Показатель заболеваемости в мире составляет 17,2, смертности – 8,3 на 100 тыс. населения. По прогнозам экспертов, в 2020 г. число случаев КРР увеличится в результате роста численности населения и его старения до 1,68 млн, число умерших достигнет 853 тыс., рост будет наблюдаться как в развитых, так и в развивающихся странах [1].

В Российской Федерации колоректальный рак также занимает одну из ведущих позиций. В стране отмечается рост заболеваемости и смертности: в 2015 г. КРР в структуре онкозаболеваемости населения, если не учитывать рак кожи (без меланомы), находился на первом месте (11,5 %), в структуре смертности – на втором месте (13,6 %) после новообразований трахеи, бронхов и легкого (17,3 %). За 10-летний период (2005–2015 гг.) темп прироста показателей заболеваемости раком ободочной кишки составил 13,3 %, раком прямой кишки – 8,3 % [2]. При этом на этапе постановки диагноза, несмотря на совершенствование ранней диагностики, у более чем 25 % больных заболевание диагностировалось на IV стадии. Ранняя диагностика колоректального рака в стране остается неудовлетворительной – менее 50 % больных (47,7 %) имеют I–II стадии.

Цель работы – оценить эпидемиологическую ситуацию по колоректальному раку в Томской области, предложить мероприятия по ее улучшению.

Материал и методы

Изучалась заболеваемость и состояние онкологической помощи больным Томской области с использованием форм № 35 и № 7 годовых отчетов ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» с 2005 по 2015 г. и данных Федеральной службы государственной статистики о годовой численности населения за указанный период [3]. При обработке материала использованы методы онкологической статистики с применением программы «ОНКОСТАТ».

Результаты и обсуждение

За исследуемый период на территории области 45 411 больным был поставлен диагноз злокаче-

ственного новообразования, в 52,5 % – женщинам. Колоректальный рак выявлен у 4 776 (10,5 %), из них 54,8 % – у женщин. За 10 лет число заболевших выросло на 39,9 %. В структуре онкологической заболеваемости населения среди новообразований, встречающихся у обоих полов (без рака кожи), и в 2005 г., и в 2015 г. КРР был на втором месте, при этом его удельный вес увеличился с 10,0 % до 11,3 % (табл. 1).

В структуре онкологической заболеваемости у мужского населения КРР занимает третье место (11,2 %) после новообразований трахеи, бронхов, легкого (17,2 %) и предстательной железы (17,1 %), аналогичная ситуация и у женского населения – третье место (11,4 %) вслед за раком молочной железы (21,0 %) и новообразованиями кожи (с меланомой 15,0 %). Число женщин, заболевших КРР, в 1,2 раза больше, чем мужчин, причем этот показатель выше при раке как ободочной, так и прямой кишки. Наибольший удельный вес рака обеих локализаций за весь период исследования отмечается в возрасте старше 55 лет и у мужчин (10,4 %), и у женщин (12,9 %). В возрасте до 40 лет за период исследования было зарегистрировано 105 случаев, из них 54,3 % у мужчин. Удельный вес КРР в возрасте 30–54 года у заболевших мужчин (9,0 %) выше, чем у заболевших женщин (6,0 %). В других возрастных группах доля заболевания выше у женщин.

Максимальный показатель заболеваемости в 2015 г. в популяции Томской области наблюдается в возрастной группе 85 лет и старше (355,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста), у мужчин пик приходится на возраст 80–84 года (455,0), у женщин – на 85 лет и старше (355,1). В течение времени статистически значимых отличий в показателях повозрастной заболеваемости не наблюдалось.

Средний возраст заболевших в 2015 г. составил 56,3 года, для мужчин – 57,8, для женщин – 55,1 года (в 2005 г. – 58,6; 59,5; 57,9 года соответственно). Наблюдается уменьшение среднего возраста заболевших как у мужчин, так и у женщин. Различия среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами – 2,6 года.

Таблица 1

Число заболевших и ранговые места локализаций в структуре злокачественных новообразований в Томской области

Злокачественные новообразования	2005 г.			2015 г.		
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Ранговое место	Абсолютное число	Удельный вес, %	Ранговое место
Рак трахеи, бронхов, легкого	430	11,4	1	480	10,3	3
Колоректальный рак	378	10,0	2	529	11,3	2
Рак молочной железы	345	9,2	3	537	11,5	1

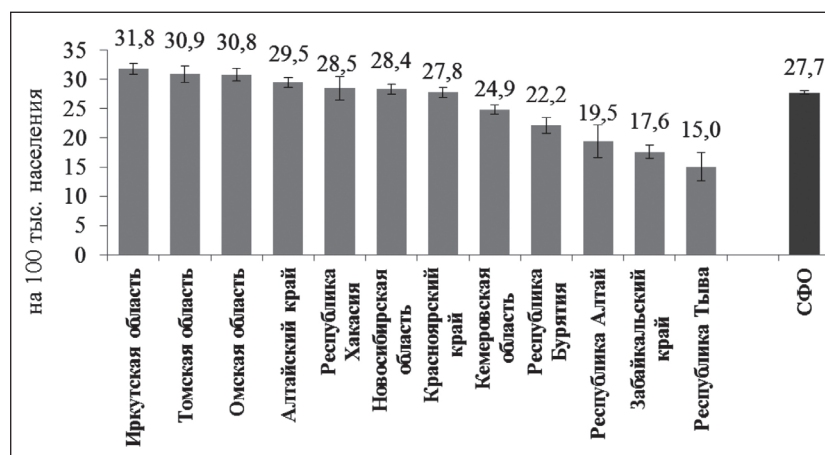


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости колоректальным раком населения административных территорий Сибирского федерального округа в 2015 г. (оба пола)

В 2015 г. стандартизованный показатель заболеваемости КРР на оба пола составил $30,9 \pm 1,4$ на 100 тыс. населения. Это один из самых высоких показателей среди административных территорий, входящих в состав Сибирского федерального округа (рис. 1). У мужчин заболеваемость в 1,4 раза выше, чем у женщин: $37,4 \pm 2,5$ и $27,4 \pm 1,8$ /1000 соответственно ($p < 0,05$). В течение времени показатели были не стабильны, с тенденцией к росту у мужчин и стабилизацией у женщин (табл. 2).

В 2015 г. кумулятивный риск, т. е. риск развития КРР, которому подвергся бы житель Томской области в течение жизни до 85 лет при условии отсутствия всех причин смерти, составил 7,9 %, увеличившись по сравнению с 2005 г. (6,5 %). Более высокий риск у мужчин – 10,1 % (2005 г. – 7,7 %), для женщин несколько ниже – 6,9 % (2005 г. – 6,2 %).

На учете в областном онкологическом диспансере в 2015 г. состояло 22 377 онкологических больных, из них 2 062 (9,2 %) – с КРР. Показатель распространенности КРР составил 191,9 на 100 тыс. населения, рака ободочной кишки – 114,2 (СФО – 133,2), рака прямой кишки – 77,7 (СФО – 113,9). С 2005 по 2015 г. число наблюдаемых боль-

ных и распространенность КРР среди населения увеличились в 1,5 раза.

Показатели специализированной помощи больным КРР улучшились. Но осталась низкой выявляемость заболевания на профилактических осмотрах, которая в 2015 г. составила 6,9 % (29 больных), в 2005 г. она равнялась 2 % (7 больных), запущенность снизилась незначительно, каждый четвертый больной умирает в течение года после постановки диагноза, менее половины заболевших находятся на учете 5 лет и более (табл. 3).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что организация раннего выявления колоректального рака в Томской области является весьма актуальной проблемой. В большинстве случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, малигнизация которых продолжается в среднем от 5 до 10 и более лет. Очевидно, что успех в снижении заболеваемости КРР во многом обусловлен своевременным выявлением и удалением доброкачественных полипов. Раннее выявление кишечных полипов возможно только посредством массового скрининга, даже при отсутствии каких-либо жалоб и объективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У большинства больных добро-

Таблица 2

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости колоректальным раком населения Томской области (СП, на 100 тыс. населения)

Год	Мужчины	Женщины	Оба пола
2005	25,5 ± 2,3	25,5 ± 1,8	25,0 ± 1,4
2006	36,8 ± 2,9	23,9 ± 1,7	28,2 ± 1,5
2007	33,0 ± 2,6	26,0 ± 1,8	28,3 ± 1,5
2008	33,9 ± 2,6	17,5 ± 1,4	23,8 ± 1,3
2009	39,8 ± 2,9	25,8 ± 1,8	30,3 ± 1,5
2010	37,5 ± 2,8	22,8 ± 1,7	28,2 ± 1,5
2011	33,1 ± 2,5	23,9 ± 1,6	27,2 ± 1,4
2012	35,2 ± 2,5	25,1 ± 1,7	28,5 ± 1,4
2013	31,6 ± 2,3	23,3 ± 1,6	26,5 ± 1,3
2014	30,5 ± 2,2	22,9 ± 1,6	25,6 ± 1,3
2015	37,4 ± 2,5	27,4 ± 1,8	30,9 ± 1,4

Таблица 3

Показатели специализированной помощи больным колоректальным раком в Томской области

Показатель	2005 г.	2015 г.
Выявляемость на профилактическом осмотре, %	2,0	6,9
Имели I–II стадии заболевания, % больных	15,2	52,2
Имели IV стадию заболевания, % больных	29,6	26,4
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	33,8	26,6
Находились на учете 5 лет и более, %	39,3	47,4
Индекс накопления контингента	3,7	4,9

качественные новообразования толстой кишки протекают бессимптомно, и обнаруживают их в основном при эндоскопическом исследовании [4–6]. В настоящее время невозможно представить раннюю диагностику опухолевых заболеваний без применения современных скрининговых программ. Широко применимым и доступным неинвазивным методом на сегодняшний момент является тест кала на скрытую кровь (гемоккульт-тест). Однако наряду с большими достоинствами метода (экономичность и простота выполнения), тест имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, процент ложноотрицательных результатов теста при наличии рака может достигать 50 %, а при аденомах ободочной кишки – 70 %. Во-вторых, гемоккульт-тест является малоинформативным при наличии полипов диаметром менее 2 см и при локализации образований в правой половине ободочной кишки.

В НИИ онкологии ТНИМЦ проведены исследования оценки специфичности и чувствительности применения метода неинвазивной диагностики КРР, кал на скрытую кровь (с использованием иммунохимического метода исследования) у 149 больных. Для оценки эффективности предложенного теста в качестве метода скрининга были обследованы пациенты из поликлинической сети Томской области, предъявлявшие жалобы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Проводимое в последующем эндоскопическое и морфологическое исследование пациентам независимо от результатов выявило малоинформативность гемоккульт-теста. Положительный тест отмечался у 14 (9,4 %) пациентов. При колоноскопии в 45 (30,2 %) случаях выявлены аденомы различного диаметра, положительный тест на скрытую кровь имел место лишь у 2 (4,4 %) пациентов. В 6 (4 %) случаях при комплексном обследовании был верифицирован первичный рак толстой кишки, сопровождавшийся положительным гемоккульт-тестом также у 2 (4,4 %) больных. Ложноотрицательные результаты гемоккульт-теста были отмечены в случаях непостоянно кровоточащей опухоли. В 10 (6,7 %) случаях при положительном тесте на скрытую кровь у пациентов отмечалось наличие наружного, внутреннего или комбинированного геморроя в стадии обострения. Полученные результаты

показывают, что гемоккульт-тест недостаточно специфичен и использование его для формирования групп онкологического риска у пациентов с предопухолевыми заболеваниями толстой кишки не эффективно. Тест может использоваться как один из критериев направления пациентов на колоноскопию, которая является «золотым стандартом» в выявлении заболеваний толстой кишки [7–9].

В связи с этим в НИИ онкологии ТНИМЦ разрабатывается программа по эндоскопической диагностике предопухолевых заболеваний и раннего рака толстой кишки. За период с 2013 по 2016 г. было обследовано 170 пациентов неорганизованного населения, направленных на видеоколоноскопию из поликлиник города или обратившихся самостоятельно с жалобами со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта без предварительного исследования кала на скрытую кровь. Средний возраст больных составил $46,6 \pm 6,4$ года. Среди пациентов было 114 (67,1 %) женщин и 56 (32,9 %) мужчин. Всем пациентам видеоколоноскопия проводилась впервые. Эндоскопические манипуляции проводились на видеоэндоскопической стойке EVIS EXERA II с высоким разрешением и функцией узкого спектра (NBI) с использованием инструментов фирмы «Olympus».

В результате проведенного обследования у 68 (40,0 %) пациентов были выявлены 113 полиповидных образований, которые визуальнo расценены как очаговая гиперплазия в 25 (22,1 %) случаях, тубулярная аденома на ножке – в 66 (58,4 %), тубулярная аденома на широком основании – в 22 (19,4 %) случаях. После морфологического исследования биопсийного материала в 20 (17,7 %) случаях был установлен диагноз гиперпластического полипа и в 93 (82,3 %) случаях – аденомы: тубулярная аденома с дисплазией I–II ст. – у 71 (62,8 %) пациента, тубулярная аденома с дисплазией III ст. – у 9 (7,9 %) пациентов, тубулярно-ворсинчатая аденома – у 9 (7,9 %) пациентов. У 4 пациентов морфологический диагноз звучал как тубулярно-ворсинчатая аденома с фокусами аденокарциномы. После удаления полипов в условиях НИИ онкологии ТНИМЦ все пациенты были включены в группу онкологического риска. При видеоколоноскопии в контрольные сроки рецидива на месте удаленных полипов не наблюдалось ни в одном случае, в том числе и у больных с малигнизиро-



Рис. 2. Скрининг колоректального рака

ванными аденомами. В то же время в ряде случаев отмечался рост уже существовавших неудаленных мелких полипов и появление новых в различных отделах кишки. Для пациентов области и региона нами предложен алгоритм диагностики предопухолевых заболеваний и раннего рака толстой кишки с использованием высокотехнологичных эндоскопических методик, применяемых в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ (рис. 2).

Заключение

В Томской области растет число заболевших колоректальным раком, показатель заболеваемости населения является одним из самых высоких среди территорий СФО, высока запущенность и одногодичная летальность. Показатели выявляемости колоректального рака на профилактических осмотрах свидетельствуют о низкой эффективности системы профилактики и диспансеризации насе-

ления. Своевременная диагностика КРР возможна на доклинической стадии, что требует проведения специальных лабораторно-инструментальных скрининговых исследований. Программы, основанные на определении скрытой крови в кале, недостаточно специфичны, велико и количество ложноотрицательных результатов. Колоноскопия с применением видеоэндоскопов высокого разрешения и узкоспектральной эндоскопии (NBI) может использоваться как метод скрининга для выявления предопухолевых заболеваний толстой кишки. Эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки является эффективным методом лечения при условии строгого соблюдения критериев радикальности. Пациенты с полиповидными образованиями толстой кишки нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении с применением эндоскопических уточняющих методик в связи с повышенным онкологическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Электронный ресурс]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017; 250.
3. Федеральная служба государственной статистики РФ [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>.
4. Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Пахомова А.Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (2): 252-259.
5. Schmol H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., Nordlinger B., van de Velde C.J., Balmana J., Regula J., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G., Arnold D., Ciardiello F., Hoff P., Kerr D., Köhne C.H., Labianca R., Price T., Scheithauer W., Sobrero A., Tabernero J., Aderka D., Barroso S., Bodoky G., Douillard J.Y., El Ghazaly H., Gallardo J., Garin A., Glynn-Jones R., Jordan K., Meshcheryakov A., Papamichail D., Pfeiffer P., Souglakos I., Turhal S., Cervantes A. ESMO

Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012 Oct; 23 (10): 2479-516.

6. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Вусик М.В., Черемисина О.В. Использование низкоэнергетического лазера на парах меди в онкологической практике. Российский онкологический журнал. 1997; 3: 26-28.
7. Вусик М.В., Черемисина О.В., Каракешишева М.Б., Авдеенко Т.В., Афанасьев С.Г. Диагностические возможности увеличительной и узкоспектральной эндоскопии в выявлении и лечении полипов толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2015; Прил. № 2: 21.
8. Шерстнова Е.М. Современные методы диагностики и лечения больных с ворсинчатыми новообразованиями толстой кишки. Клиническая эндоскопия. 2011; 3 (29): 22-36.
9. Alberti L.R., De Lima D.C., Rodrigues K.C., Taranto M.P., Gonçalves S.H., Petrolanu A. The impact of colonoscopy for colorectal cancer screening. Surg Endosc. 2012 Nov; 26 (11): 3157-62. doi: 10.1007/s00464-012-2308-2.

Поступила 11.05.17
Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Томск, Россия). E-mail: OdintsovaIN2017@mail.ru. SPIN-код: 4631-9100.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3529-0202.

Спивакова Ирина Олеговна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: irensp2005@mail.ru. SPIN-код: 5877-5820.

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Vusik.1960@mail.ru. SPIN-код: 7302-9613.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER IN TOMSK REGION

I.N. Odintsova¹, O.V. Cheremisina², L.F. Pisareva², I.O. Spivakova², M.V. Vusik²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: OdintsovaIN2017@mail.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny str., 634050-Tomsk, Russia. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru²

Abstract

Background. Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide. The tendency towards increased incidence of colorectal cancer in Tomsk region correlates with World and Russian tendencies. **The purpose of the study** was to analyze the incidence rate of colorectal cancer in Tomsk region. **Material and methods.** The study was based on cancer register data collected at the Cancer Research Institute and Regional Cancer Center (Tomsk) and covered the period 2005 to 2015. Demographic data were obtained from local authorities and government statistics. **Results.** In Tomsk region, colorectal cancer is the second most common cancer. During the study period (2005–15), the incidence rate of colorectal cancer increased by 39.9 %. The highest incidence rates were observed in patients aged 55 years and older. The median age of patients diagnosed with colorectal cancer in 2015 was 56.3 years. The female and male median age showed a decreasing tendency. In 2015, the colorectal cancer incidence rate in both females and males was the highest among the territories included into the Siberian Federal Region, being 30.9 per 100,000. The rate then stabilized in females, but tended to increase in males. The cumulative risk of developing cancer among the population of Tomsk region had increased, being 7.9 in 2015 compared to 6.5 % in 2005. The cumulative risk of developing cancer was higher in males than in females (10.1 % versus 6.9 %). A specialized care to patients with colorectal cancer over a 10-year period has improved, however one-year mortality rate remains high. The study has shown that screening programs based on the detection of occult blood in the stool are not specific enough. Colonoscopy using high-resolution endoscopy and narrow beam imaging (NBI) are recommended to use as a screening method for the detection of precancerous diseases of the colon.

Key words: colorectal cancer, Tomsk region, incidence, screening, colonoscopy.

REFERENCES

1. *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. URL: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2017; 250. [in Russian]
3. *The Federal Service of State Statistics* [Internet]. URL: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [in Russian]

4. *Lapteva E.A., Kozlova I.V., Myalina Y.N., Pakhomov A.L.* Polyps of the colon: epidemiology, risk factors, diagnostic criteria, tactics (review). *Saratov Journal of Medical Science*. 2013; 9 (2): 252–259. [in Russian]

5. *Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., Nordlinger B., van de Velde C.J., Balmana J., Regula J., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G., Arnold D., Ciardiello F., Hoff P., Kerr D., Köhne C.H., Labianca R., Price T., Scheithauer W., Sobrero A., Tabernero J., Aderka D., Barroso S., Bodoky G., Douillard J.Y., El Ghazaly H., Gallardo J., Garin A., Glynne-Jones R., Jordan K., Meshcheryakov A.,*

Papamichail D., Pfeiffer P., Souglakos I., Turhal S., Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23 (10): 2479–516.

6. Vusik M.V., Cheremisina O.V., Karakeshisheva M.B., Aydeenko T.V., Afanasiev S.G. Diagnostic capabilities and narrow beam imaging in the detection and treatment of colon polyps. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; Suppl. 2: 2 [in Russian]

7. Zyryanov B.N., Yevtushenko V.A., Vusik M.V., Cheremisina O.V. Use of low-energy copper vapor laser in oncology practice. *Russian Oncology Journal.* 1997; 3: 26–28. [in Russian]

8. Sherstnova E.M. Modern methods of diagnosis and treatment of patients with villous tumors of the colon. *Clinical Endoscopy.* 2011; 3 (29): 22–36 [in Russian]

9. Alberti L.R., De Lima D.C., Rodrigues K.C., Taranto M.P., Gonçalves S.H., Petroianu A. The impact of colonoscopy for colorectal cancer screening. *Surg Endosc.* 2012 Nov; 26 (11): 3157–62. doi: 10.1007/s00464-012-2308-2.

Received 11.05.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Odintsova Irina N., MD, DSc, Associate Professor, Department of Hygiene, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: OdintsovaIN2017@mail.ru. SPIN-code: 4631-9100.

Cheremisina Olga V., MD., DSc, Head of the Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Pisareva Lyubov F., MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3529-0202.

Spivakova Irina O., MD, PhD, Researcher, Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: irensp2005@mail.ru SPIN-code: 5877-5820.

Vusik Marina V., MD, DSc, Leading Researcher, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Vusik.1960@mail.ru. SPIN-code: 7302-9613.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-96-102

УДК: 616.713-006.34.04-089.843

Для цитирования: *Иванов В.Е., Курильчик А.А., Рагулин Ю.А., Жеравин А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л.* Комплексное лечение остеосаркомы грудины с замещением сложного дефекта грудной стенки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 96–102. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-96-102.

For citation: *Ivanov V.E., Kurilchik A.A., Ragulin Y.A., Zheravin A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L.* Multimodality therapy for osteosarcoma of the sternum with reconstruction of complex chest wall defects. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 96–102. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-96-102.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОСАРКОМЫ ГРУДИНЫ С ЗАМЕЩЕНИЕМ СЛОЖНОГО ДЕФЕКТА ГРУДНОЙ СТЕНКИ

**В.Е. Иванов¹, А.А. Курильчик¹, Ю.А. Рагулин¹, А.А. Жеравин²,
А.Л. Стародубцев¹, А.Л. Зубарев¹**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹

249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: ivanov2121@rambler.ru¹

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru²

Аннотация

Введение. Остеогенная саркома относится к высокозлокачественным новообразованиям скелета и составляет до 6 % от всех костных опухолей. В литературе описаны единичные случаи первичной остеосаркомы грудины. Особый интерес представляет возможность выполнения расширенных радикальных оперативных вмешательств на грудной стенке с одномоментной комбинированной реконструкцией реберного каркаса имплантатами из биологически совместимых материалов. **Материал и методы.** Представлен случай редкой локализации остеосаркомы в области грудины у 49-летней пациентки. Больной было проведено комбинированное лечение, включающее курсы химиотерапии, лучевую терапию и хирургические вмешательства на первичном очаге и легких. Для замещения дефекта каркаса грудной стенки использовали имплантаты из никелида титана. **Результаты.** Активная лечебная тактика, включающая химиотерапию и хирургические этапы, позволила достичь оптимального качества жизни на протяжении 21 мес у пациентки с крайне неблагоприятным прогнозом. **Заключение.** Представленный способ реконструкции каркаса грудной стенки с использованием биосовместимых материалов из никелид-титана является эффективным и безопасным для использования у пациентов со злокачественными новообразованиями грудной стенки.

Ключевые слова: опухоли костей, остеосаркома грудины, никелид титана.

Первичные злокачественные опухоли грудины встречаются редко и составляют около 0,5 % от всех злокачественных новообразований костей. Еще реже встречается остеосаркома с первичной локализацией в груди и ребрах. В литературе описаны единичные случаи первичной остеосаркомы грудины [1, 2]. Клинические проявления не отличаются специфичностью – обычно заболевание манифестирует болью и визуально определяемой деформацией грудной стенки. Течение остеосаркомы грудной стенки немногим отличается от картины классических вариантов этого заболевания, локализующихся на конечностях, и требует проведения комбинированного лечения

с использованием индукционной и адъювантной химиотерапии. Большую важность имеет выполнение комплексной предоперационной диагностики, включающей рентгенографию, компьютерную томографию грудной клетки и остеосцинтиграфию. Точное определение распространенности опухоли как по костным структурам, так и интраплевально позволяет спланировать объем резекции грудного каркаса, мягких тканей, органов средостения, легких, а также определить необходимый вариант реконструкции пострезекционного дефекта [1, 3, 4].

Определение метода замещения костного каркаса остается довольно сложной задачей, так как это требует решения ряда вопросов, таких как выбор

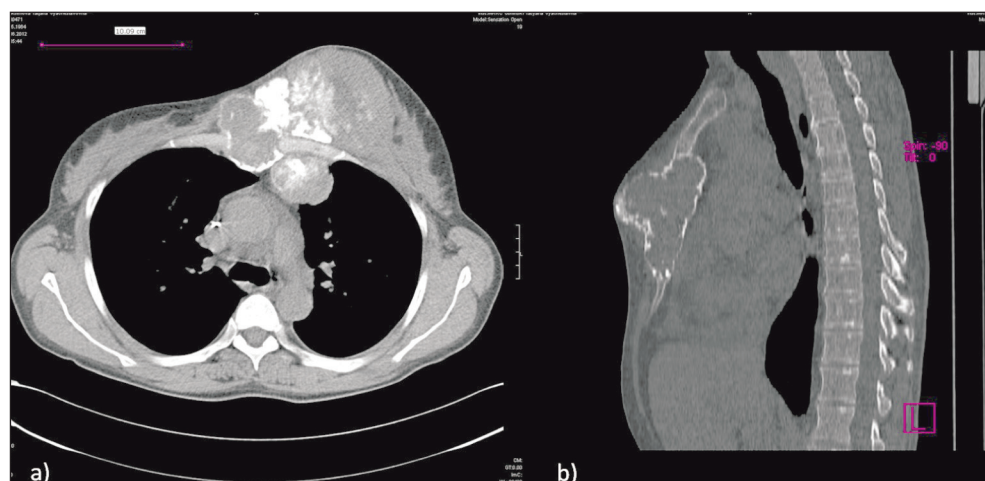


Рис. 1. МСКТ грудной клетки до операции. Обширное интра- и экстраторакальное распространение опухоли

материала, способного длительное время поддерживать заданную форму, выбор оптимального способа фиксации к ребрам, препятствующего смещению конструкции [5, 6]. Известно большое количество способов восстановления целостности костно-хрящевого каркаса грудной стенки: пневмопексия, пластика мышечным лоскутом на питающей ножке, трансплантатом из лопатки, пластинами и сетками из нержавеющей стали, титана, тантала, полимерами на основе полиэтиленов, полиэфиров, полиуретанов, полиакрилатов и др. [4, 7]. Несмотря на множество предложенных методик, не существует единого мнения об оптимальном способе замещения дефекта. Особый интерес представляет возможность выполнения расширенных радикальных оперативных вмешательств на грудной стенке с одномоментной комбинированной реконструкцией реберного каркаса имплантатами из биологически совместимого материала – никелида титана, обладающего высокими интегративными и биомеханическими свойствами и предназначенного для длительного функционирования [5, 8, 9].

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 1964 г.р., с осени 2011 г. отметила появление деформации в области передней грудной стенки, болевой синдром, усиливавшийся в вечерние и ночные часы. При обследовании в апреле 2012 г. выявлено опухолевое поражение грудины с распространением на левую половину грудной клетки, без признаков метастазирования в лимфатические узлы и отдаленные органы. Получена гистологическая верификация – остеосаркома G3. Препараты пересмотрены в РОНЦ РАМН и МРНЦ г. Обнинска. Начало лечения – май 2012 г. В неоадьювантном режиме проведены курсы полихимиотерапии (ПХТ): 2 цикла по схеме доксорубицин (СД – 172 мг, в 1–4-й дни, 96-часовая инфузия) + цисплатин (СД – 230 мг, 6-й день). После 1 линии ПХТ по данным спираль-

ной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки отмечалось увеличение размеров экстраоссального компонента опухоли. С учётом прогрессирования заболевания произведена смена режима химиотерапии. Проведено 3 курса ПХТ по схеме Ифосфамид + Этопозид, затем курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на первичную опухоль, СОД 30 Гр. Через 4 мес. при контрольном обследовании по данным СКТ органов грудной клетки отмечается деформация и разрушение костной структуры в области средней и нижней трети грудины размерами 58×51 мм, протяжённость до 9 см. Внекостный компонент опухоли имеет как интра- так и экстраторакальное распространение. Размеры экстраторакального компонента, располагающегося в мягких тканях передней грудной стенки слева, в области левой молочной железы – 125×85 мм. Интраторакальный компонент, размером 40×43×50 мм, распространяется в проекции переднего средостения (рис. 1). Структура опухоли с множественными включениями костной плотности. Увеличенных лимфоузлов в средостении не выявлено. Определяется локальное утолщение в проекции нижней лёгочной вены справа размером 19 мм. Жидкости в плевральных полостях нет. Сердце увеличено за счёт всех отделов. В перикарде имеется жидкость. Таким образом, отмечалось уменьшение размеров мягкотканного компонента опухоли на 20 % по шкале RECIST. В связи с этим принято решение о выполнении хирургического этапа лечения в объёме удаления опухоли передней грудной стенки с одномоментной реконструкцией (рис. 2).

Хирургическое лечение выполнено на базе МРНЦ г. Обнинска. Операция выполнена в два этапа. Резекционный этап проведен в положении пациентки на спине с отведенной левой рукой на подлокотнике. Выполнен окаймляющий зону опухолевой инфильтрации кожный разрез в поперечном направлении с формированием верхнего и нижнего кожно-фасциальных лоскутов. Вы-

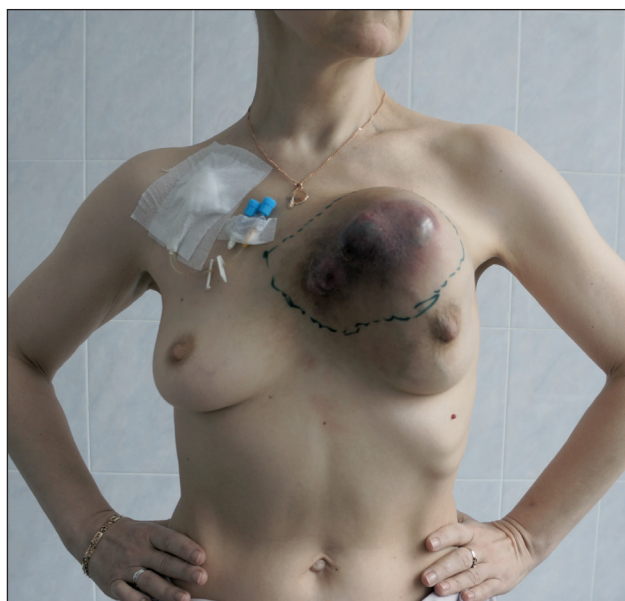


Рис. 2. Внешний вид больной после проведения курса предоперационной лучевой терапии. Разметка границ резекции

делен экстраторакальный компонент опухоли. Во II межреберьях справа и слева выделены *a. et v. thoracica interna*, лигированы и пересечены. Границы резекции передней грудной стенки: справа – хрящевые части рёбер на 2 см от края грудины; слева – тела II, III, IV, V ребер; верхняя граница – на уровне дистальной трети рукоятки грудины, нижняя граница – уровень реберной дуги. Дистальная перевязка внутригрудных сосудов после пересечения реберной дуги. Пересечение ребер, рукоятки грудины. При ревизии средостения выявлено близкое прилегание интраторакального компонента опухоли к перикарду, без признаков истинного врастания (рис. 3). Макропрепарат удален. Размеры костного дефекта составили 160×150 мм. Через отдельный прокол произведена эвакуация жидкости из перикарда.

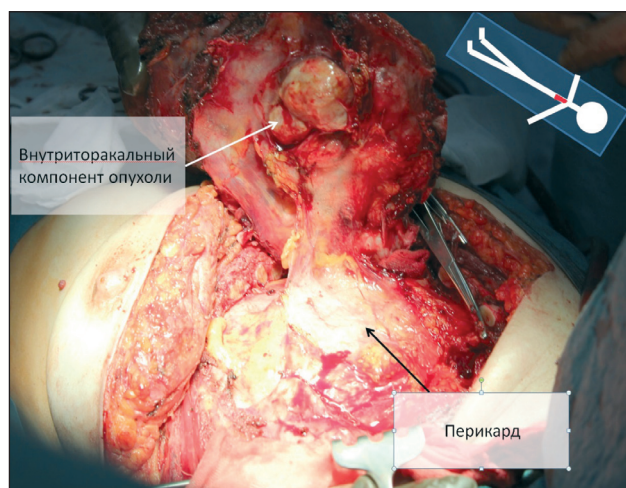


Рис. 3. Резекционный этап операции. Опухоль мобилизована в пределах здоровых тканей в едином блоке с фрагментами ребер, грудины и мягких тканей грудной стенки

Вторым этапом выполнена комбинированная реконструкция грудной стенки. Для замещения дефекта кожи и мягких тканей в положении больной на правом боку осуществлен подъем торако-дорсального лоскута на подлопаточных сосудах. Для придания большей мобильности лоскуту осуществлено пересечение головки широчайшей мышцы. Пациентка уложена в исходное положение, лоскут временно фиксирован к мягким тканям вне зоны дефекта. Для реконструкции реберного каркаса были использованы оригинальные имплантаты из никелида титана, а именно эндопротезы ребер в сочетании с текстильным сверхэластичным имплантатом (рис. 4). Выполнена пластика рёберного каркаса: фиксация лигатурами по периметру раны никелид-титановой ткани, установлены 4 эндопротеза ребер, фиксация рёбер лигатурами к мягким тканям и никелид титановой сетке (рис. 5). Контроль стабильности конструкции. Дренажирование плевральной полости, средостения. Пластика дефекта мягких тканей – торако-дорсальный лоскут уложен на дно дефекта в межмаммарном пространстве. Послойное ушивание раны.

Гистологическое заключение (№ 651/13, 15.02.13): во всех участках препарата обнаружена остеогенная саркома G3 с участками некроза.

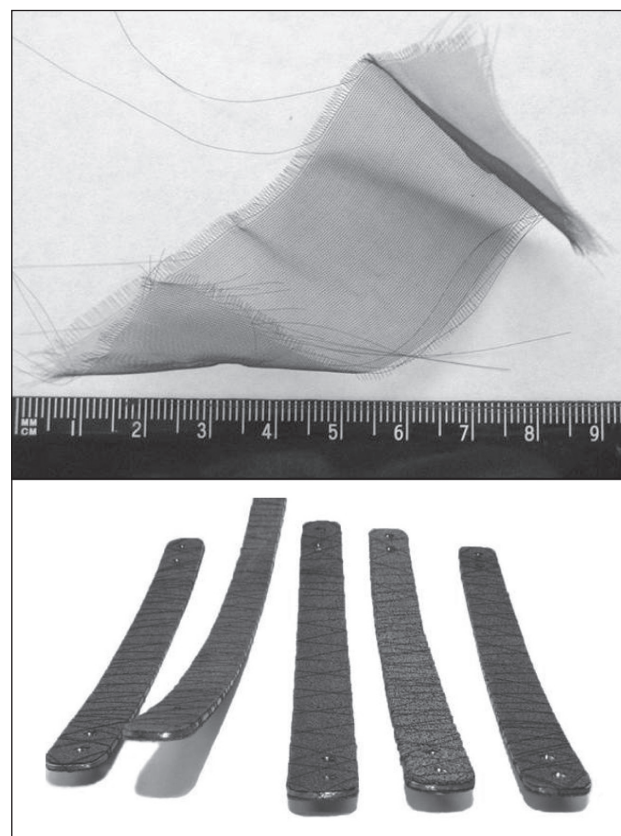


Рис. 4. Текстильный сверхэластичный имплантат и эндопротезы ребер из никелида титана

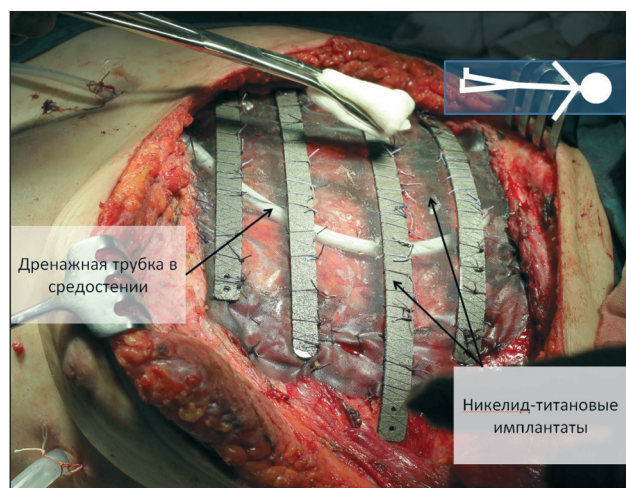


Рис. 5. Вид операционной раны после установки эндопротезов ребер

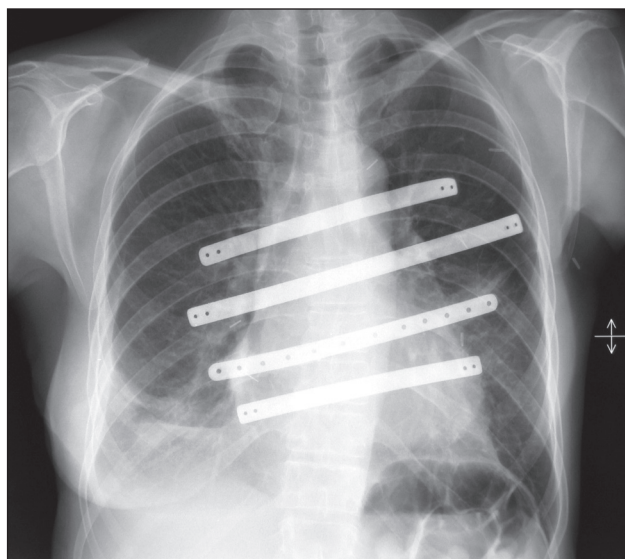


Рис. 6. Рентгенография грудной клетки через 4 мес после операции. Признаков прогрессирования заболевания не выявлено

Признаки терапевтического патоморфоза II степени.

Послеоперационный период протекал гладко. Экстубация через 3 ч после завершения операции. Признаков дыхательной недостаточности зафиксировано не было. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением, швы сняты на 14-е сут после операции. При контрольной рентгенографии, выполненной через 4 мес после операции, отмечалось стабильное положение эндопротезов ребер (рис. 6, 7). С учётом гистологического заключения пациентке было проведено 3 курса адъювантной ПХТ по схеме Ифосфамид + Этопозид.

Через 4 мес после операции при контрольном обследовании по данным СКТ отмечено появление метастатических очагов в правом лёгком. Проведено лечение в объёме прецизионной резекции

правого лёгкого с последующим проведением консолидирующей ПХТ по альтернативной схеме. Спустя 3 мес (октябрь 2013 г.) у пациентки появились жалобы на образование в мягких тканях передней грудной стенки в области послеоперационного рубца. По данным УЗИ в области соска и в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы определяется многоузловое образование, размером $28 \times 13 \times 25$ мм, отдельные узлы – до 13 мм в диаметре, преимущественно гипоэхогенное с гиперэхогенными включениями с множественными сосудами. Диагностирован рецидив заболевания. Выполнена операция в объёме удаления образования мягких тканей передней грудной стенки. В послеоперационном периоде проведено 3 курса ПХТ по схеме AP (Цисплатин + Доксорубицин).

Через 9 мес (сентябрь 2014 г.) при контрольном исследовании по данным СКТ органов грудной полости отмечается появление метастатических очагов в правом лёгком и в средостении, процесс признан неоперабельным. По месту жительства больной проводилось паллиативное лечение. В ноябре 2014 г. больная умерла от прогрессирования заболевания, общий срок наблюдения с момента операции составил 21 мес. На протяжении всего срока наблюдения общее состояние пациентки оставалось стабильным, признаков дыхательной недостаточности, обусловленной перенесенной операцией на грудной стенке, не отмечалось.

Обсуждение

Представленное редкое клиническое наблюдение имеет целью показать возможность комбинированного лечения остеосаркомы грудины с обширным местным распространением. Лечебные подходы при остеосаркоме грудной стенки не отли-



Рис. 7. Внешний вид больной через 4 мес после операции

чаются от таковых при классической локализации этого типа опухолей на конечностях. Основу лечебной программы составляет системная химиотерапия с последующим хирургическим этапом [2]. В представленном случае операция была выполнена после проведения 2 линий химиотерапии и лучевой терапии на первичный очаг, по достижении стабилизации опухолевого процесса, что демонстрирует низкую чувствительность опухоли к системному воздействию, что является неблагоприятным фактором прогноза.

Важным аспектом успешности лечения остеосаркомы грудной стенки является возможность выполнения резекции в радикальном объеме, что подразумевает нарушение каркасности, герметичности плевральной полости и нарушение биомеханики дыхания. Владение простой в исполнении и эффективной методикой для замещения утраченных сегментов ребер и грудины является необходимым условием при планировании обширной радикальной резекции [10]. В данном клиническом наблюдении использовались имплантаты и никелид титана. Эндопротезы ребер изготавливались индивидуально по данным МСКТ грудной клетки с учетом объема резекции и количества удаляемых ребер. Подобные имплантаты имеют высокие прочностные характеристики, эластичность, схожую с нормальной костной тканью. Упругость сердечника эндопротеза ребра и пористая поверхность обеспечивают оптимальную фиксацию в заданном положении и не ограниченное по времени функционирование за счет прорастания сетки и

реберных имплантов фиброзной тканью [9]. Подобная интеграция материала в ткани организма исключает возможность формирования остаточных полостей, смещения элементов конструкции, появления очагов напряжения в местах контакта с костными структурами. Использование представленной методики позволило достичь полного восстановления дыхательной функции в раннем послеоперационном периоде и обеспечило его неосложненное течение.

Активная тактика ведения больных с метастатическим поражением легких является вполне оправданной. Продолжение системной химиотерапии и хирургическое удаление манифестирующих легочных метастатических очагов позволяют добиться 5-летней выживаемости у части больных [11]. В представленном случае также проводилось удаление метастатических очагов в противоположном легком, при этом предшествующая операция на первичном очаге не ограничила возможность проведения последующих хирургических вмешательств.

Таким образом, активная лечебная тактика, включающая химиотерапию, хирургические этапы позволили достичь оптимального качества жизни на протяжении 21 мес у пациентки с крайне неблагоприятным прогнозом. Мы считаем, что представленный способ реконструкции каркаса грудной стенки с использованием биосовместимых материалов из никелида титана является эффективным и безопасным для использования у пациентов со злокачественными новообразованиями грудной стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Илюшин А.Л., Донскова Ю.С., Собченко Л.А., Долгова С.Г., Епифанова С.В., Державин В.А., Бухаров А.В., Бондарев А.В. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010; 9: 36–41.
2. Rad M.P., Fattahi Masoum S.H., Layegh P., Rad M.S. Primary Osteosarcoma of the Sternum: A case Report and Review of the Literature. Arch Bone Jt Surg. 2014 Oct; 2(4): 272–5.
3. Давыдов М.И., Алиев М.Д., Тепляков В.В., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Соболевский В.А., Карпенко В.Ю. Лечение местнораспространенных опухолей грудной стенки. Два случая из практики. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 2–1: 93–96.
4. Berthet J.P., Canaud L., D'Annoville T., Alric P., Marty-Ané C.H. Titanium plates and Dualmesh: a modern combination for reconstructing very large chest wall defects. Ann Thorac Surg. 2011 Jun; 91 (6): 1709–16. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.02.014.
5. Жеравин А.А., Гюнтер В.Э., Анисеня И.И., Гарбуков Е.Ю., Жамгарян Г.С., Богоутдинова А.В. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2015; 3: 31–37.

6. Berthet J.P., D'Annoville T., Canaud L., Marty-Ané C.H. Use of the titanium vertical ribs osteosynthesis system for reconstruction of large posterolateral chest wall defect in lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13 (2): 223–5. doi: 10.1510/icvts.2011.269175.
7. Leuzzi G., Cesario A., Novelli P., Nachira D., Margaritora S., Vita M.L., Granone P. Chest Wall Reconstruction: Impact of Gore-Tex® Dual-Mesh Prosthesis on Respiratory Function. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 18 (6): 582–3.
8. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф., Чекалкин Т.Л., Овчаренко В.В., Клопотов А.А., Миргазизов М.З. Никелид титана. Материал нового поколения. Томск, 2006; 295.
9. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. / Под ред. В.Э. Гюнтера. Томск, 2013. Т. 13.
10. Кудрявцев А.С., Жеравин А.А., Анисеня И.И., Половников Е.С., Ярмошук С.В., Дробязгин Е.А. Лечение пациента с саркомой грудины, ребер и инвазией в перикард, плевру. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 19 (2): 124–129.
11. Chou A.J., Merola P.R., Wexler L.H., Gorlick R.G., Vyas Y.M., Healey J.H., LaQuaglia M.P., Huvos A.G., Meyers P.A. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering experience. Cancer. 2005 Nov 15; 104 (10): 2214–21.

Поступила 12.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Вячеслав Евгеньевич, научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных опухолями костей и мягких тканей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: ivanov2121@rambler.ru. SPIN-код: 5932-3696.

Курильчик Александр Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных опухолями костей и мягких тканей, Медицинский радиологический научный

центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru. SPIN-код: 1751-0982.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкологии и радиотерапии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных опухолями костей и мягких тканей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: starodubtsev2008@rambler.ru. SPIN-код: 6371-6789.

Зубарев Алексей Леонидович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных опухолями костей и мягких тканей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Россия). E-mail: zubarev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 4060-4259.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MULTIMODALITY THERAPY FOR OSTEOSARCOMA OF THE STERNUM WITH RECONSTRUCTION OF COMPLEX CHEST WALL DEFECTS

V.E. Ivanov¹, A.A. Kurilchik¹, Y.A. Ragulin¹, A.A. Zheravin², A.L. Starodubtsev¹, A.L. Zubarev¹

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Korolev str., 249036-Obninsk, Russia. E-mail: ivanov2121@rambler.ru¹

E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia²

15, Rechkunovskay str., 630055-Novosibirsk, Russia. E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru²

Abstract

Background. Osteosarcoma is a high-grade malignant bone tumor that accounts for up to 6 % of all bone neoplasms. There are only a few published cases of primary sternal osteosarcomas, reflecting the rarity of these tumors. Recently, there has been a growing interest in performing radical excisions of chest wall tumors followed by combined single-stage reconstruction of the rib cage with implants made of biologically compatible materials. **Material and methods.** We present the case of a 49-year-old woman diagnosed with osteosarcoma of the sternum. The patient received a combined modality treatment including chemotherapy, radiotherapy and surgery. Titanium nickelid implants were used for the reconstruction of chest wall defects. **Results.** The multimodality treatment with reconstruction of postoperative chest wall defects allowed the achievement of the optimal quality of life for 21 months in the patient with very poor prognosis. **Conclusion.** The chest wall reconstruction using biocompatible materials from titanium nickelid appeared to be an effective and safe technique for the treatment of chest wall tumors.

Key words: bone tumors, osteosarcoma of the sternum, titanium nickelid.

REFERENCES

1. Teplyakov V.V., Karpenko V.Yu., Ilyushin A.L., Donskova Yu.S., Sobchenko L.A., Dolgova S.G., Epifanova S.V., Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Bondarev A.V. Surgical treatment for chest wall tumors. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2010; 9: 36–41. [in Russian]
2. Rad M.P., Fattahi Masoum S.H., Layegh P., Rad M.S. Primary Osteosarcoma of the Sternum: A case Report and Review of the Literature. Arch Bone Jt Surg. 2014 Oct; 2 (4): 272–5.
3. Davydov M.I., Aliev M.D., Teplyakov V.V., Polotsky B.E., Stilidi I.S., Sobolevsky V.A., Karpenko V.Yu. Treatment of locally advanced chest wall tumors. Two case reports. Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. 2003; 2–1: 93–96. [in Russian]
4. Berthet J.P., Canaud L., D'Annunzio T., Alric P., Marty-Ane C.H. Titanium plates and Dualmesh: a modern combination for reconstructing very large chest wall defects. Ann Thorac Surg. 2011 Jun; 91 (6): 1709–16. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.02.014.
5. Zheravin A.A., Gyunter V.E., Anisenya I.I., Garbukov E.Yu., Jarmayan G.S., Bogoutdinova A.V. Reconstruction of the chest wall defects using titanium nickelid in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2015; 3: 31–37. [in Russian]
6. Berthet J.P., D'Annunzio T., Canaud L., Marty-Ane C.H. Use of the titanium vertical ribs osteosynthesis system for reconstruction of large posterolateral chest wall defect in lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13 (2): 223–5. doi: 10.1510/icvts.2011.269175.

7. Leuzzi G., Cesario A., Novellis P., Nachira D., Margaritora S., Vita M.L., Granone P. Chest Wall Reconstruction: Impact of Gore-Tex®Dual-Mesh Prosthesis on Respiratory Function. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18 (6): 582–3.

8. Gyunter V.E., Khodorenko B.N., Yasenchuk Yu.F., Chekalkin T.L., Ovcharenko V.V. Titanium nickelid. The material of new generation. Tomsk, 2006; 295. [in Russian]

9. *Medical materials and implants with shape memory: in 14 volumes* // Ed. V.Je. Gjunter. Tomsk, 2013. Vol. 13. P. 277–287. [in Russian]

10. Kudryavtsev A.S., Zheravin A.A., Anikeeva O.Yu., Plotnikov E.S., Yarmozuk S.V., Drobyazgin E.A. Treatment of the patient with sarcoma of the sternum, ribs and invasion into pericardium and pleura. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery.* 2015; 19 (2): 124–129. [in Russian]

11. Chou A.J., Merola P.R., Wexler L.H., Gorlick R.G., Vyas Y.M., Healey J.H., LaQuaglia M.P., Huvos A.G., Meyers P.A. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Cancer.* 2005 Nov 15; 104 (10): 2214–21.

Received 12.05.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Ivanov Vyacheslav E., MD, Research Scientist, Department of Radiation Therapy and Soft tissue and Bone sarcoma Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: ivanov2121@rambler.ru. SPIN-code: 5932-3696.

Kurilchik Alexander A., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation Therapy and Soft tissue and Bone sarcoma Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru. SPIN-code: 1751-0982.

Ragulin Yury A., MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy and Thoracic and Breast Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594.

Zheravin Alexandr A., MD, PhD, Head of Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Starodubtsev Alexey L., MD, Research Scientist, Department of Radiation Therapy and Soft tissue and Bone sarcoma Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: starodubtsev2008@rambler.ru. SPIN-code: 6371-6789.

Zubarev Alexey L., MD, PhD, Research Scientist, Department of Radiation Therapy and Soft tissue and Bone sarcoma Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Russia). E-mail: zubarev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 4060-4259.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Городнова Т.В., Баранов С.Б., Тятков С.А., Шевкунов Л.Н., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н., Берлев И.В. Опыт использования лучевой терапии при BRCA-позитивном раке яичников. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 103–107. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-103-107.

For citation: Gorodnova T.V., Baranov S.B., Tyatkov S.A., Shevkunov L.N., Sokolenko A.P., Kotiv K.B., Imyanitov E.N., Berlev I.V. Radiotherapy in management of BRCA-positive OVARIAN cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 103–107. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-103-107.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ BRCA-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

**Т.В. Городнова, С.Б. Баранов, С.А. Тятков, Л.Н. Шевкунов,
А.П. Соколенко, Х.Б. Котив, Е.Н. Имянитов, И.В. Берлев**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Аннотация

Клетки опухоли с нарушенной функцией генов BRCA 1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительность к различным ДНК-повреждающим агентам. Представлен опыт успешного лечения двух больных распространенным раком яичников, носительниц мутации в гене BRCA1, которые получали лучевую терапию с химиотерапией препаратами платины. В результате лечения был зафиксирован полный клинический ответ. Период до прогрессирования в первом случае составил 11 мес, во втором – 8 мес.

Ключевые слова: рак яичников, репарация ДНК, платиносодержащая химиотерапия, лучевая терапия.

Радикация вызывает нарушение синтеза молекулы ДНК путем разрыва нитей ДНК. После облучения различные молекулярные системы клетки вовлекаются в репарацию этих повреждений. Множество работ посвящено описанию роли генов репарации BRCA 1/2 в формировании ответа на ДНК-повреждающие агенты посредством механизмов гомологичной рекомбинации [1–3]. Опухолевые клетки с нарушенной функцией генов BRCA 1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительность к различным ДНК-повреждающим агентам. Ранее в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в ряде исследований была доказана высокая эффективность препарата цисплатин, обладающего ДНК-повреждающим эффектом, у больных раком яичников (РЯ) носительниц мутаций в гене BRCA1/2 [4–6]. Учитывая универсальность внутриклеточных механизмов при «недостаточных» функциональных возможностях систем репарации у больных с мутациями, можно предположить, что применение лучевой терапии так же эффективно, как и препараты платины. В то же время клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии злокачественных опухолей удалось достичь благодаря сочетанию облучения и химиотерапии (ХТ) [7].

Лучевая терапия у больных эпителиальным РЯ то включалась в комплекс лечебных мероприятий,

то вытеснялась системной ХТ [1, 8]. При анализе архивных историй болезни 588 пациенток с эпителиальным РЯ I–IV стадий, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2015 г., выяснилось, что только 3,2 % больных получали лучевую терапию при рецидиве заболевания. Мы представляем клинические случаи успешного химиолучевого лечения локального рецидива у больных РЯ носительниц мутации в гене BRCA1.

Больная О., 46 лет, наблюдалась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с мая 2013 г., когда был установлен диагноз распространенного РЯ (T3cNxM0). У пациентки была обнаружена герминальная мутация BRCA1 5382 ins C. С июня по август 2013 г. она получила 3 курса неоадъювантной ХТ – цисплатин в монорежиме 100 мг/м², после чего 21 августа 2013 г. выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомией. При морфологическом исследовании определена низкодифференцированная аденокарцинома с выраженным лечебным патоморфозом (рис. 1).

После хирургического этапа лечения проведено 3 курса адъювантной ХТ по той же схеме. Длительность безрецидивного периода составила 10 мес. В августе 2014 г. зафиксирован маркерный рецидив заболевания (увеличение СА-125 с 9,7 до 15,8 Ед/мл), при этом инструментальное обследование не выявило очагов опухоли. Появление

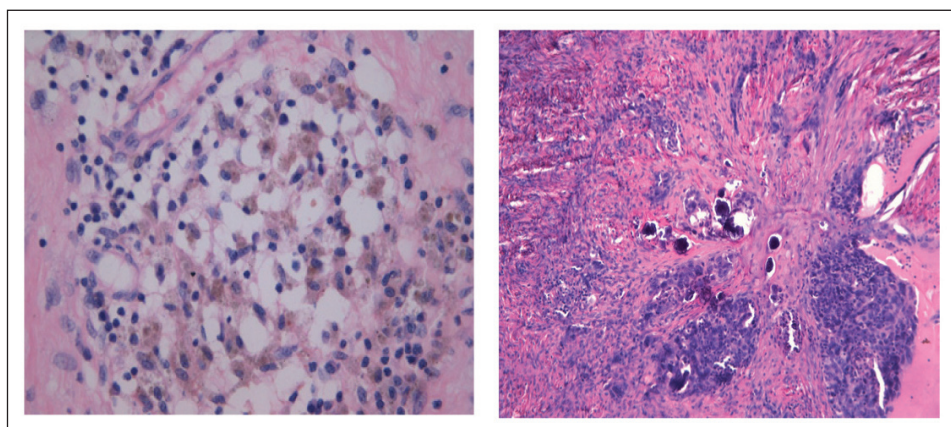


Рис. 1. Микрофото. Выраженный патоморфологический эффект наличия гемосидерофагов, псантомных телец. Окраска гемоксилином и эозином. $\times 30$

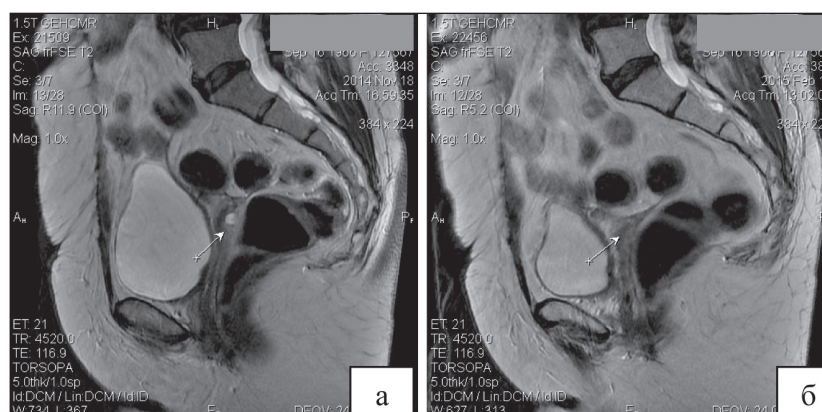


Рис. 2. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: а – до начала лечения (стрелкой указан рецидивный узел в малом таза за культей влагалища); б – после проведенной химиолучевой терапии – полный регресс образования

же местного рецидива заболевания установлено только в ноябре 2014 г., когда при МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием позади культы влагалища было выявлено образование размерами $24 \times 8 \times 31$ мм, накапливающее контрастное вещество; данных за наличие асцита и канцероматоза не получено. По данным КТ органов брюшной и грудной полости с внутривенным контрастированием других опухолевых очагов выявлено не было.

С 26.11.2014 по 23.12.2014 проводилась лучевая терапия в режиме обычного фракционирования, СОД в области опухолевого очага – 38 Гр, на фоне которого 1 раз в неделю в качестве радиосенсибилизатора внутривенно вводился цисплатин в дозе 40 мг/м^2 (суммарно – 120 мг). По данным контрольной МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (рис. 2), выполненной через месяц после окончания лучевой терапии, очаг в малом таза за культей влагалища не определяется. При оценке противоопухолевого эффекта согласно критериям RECIST определена полная регрессия, при этом уровень СА-125 на момент контрольного инструментального обследования составил 9,0 Ед/мл. В ноябре 2015 г. отмечена элевация маркера СА-125 до 137 Ед/мл, при этом по данным КТ брюшной

полости и малого таза с внутривенным контрастированием в эпигастральной области, а также по брюшине малого таза определяются солидные узлы от 0,7 до 1,5 см в диаметре. Период до прогрессирования составил 11 мес (рис. 3).

Большая М., 44 лет, наблюдалась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с декабря 2009 г., когда был установлен диагноз распространенного рака яичников (Т3сNxM0). При молекулярно-генетическом обследовании обнаружена герминальная мутация BRCA1 5382 ins C. С января по июнь 2010 г. пациентке проведено комбинированное лечение (3 курса неоадьювантной ХТ цисплатином, оптимальная циторедуктивная операция и 3 курса послеоперационной ХТ по той же схеме). По данным гистологического исследования опухоль представлена низкодифференцированной аденокарциномой с выраженным патоморфологическим ответом. При динамическом наблюдении период до прогрессирования составил 29 мес. В декабре 2012 г. зафиксирован рост СА-125 от 5,5 до 13,8 Ед/мл). С 20.12.2012 по 20.02.2013 пациентка получила 4 курса ХТ по схеме карбоплатин АUC 6. На этом фоне отмечено снижение СА-125 до 8,5 Ед/мл и отсутствие остаточной опухоли при операции Second look, которая выполнялась 04.10.2013. Пациентка



Рис. 3. Динамика маркера СА-125 (больная О.)

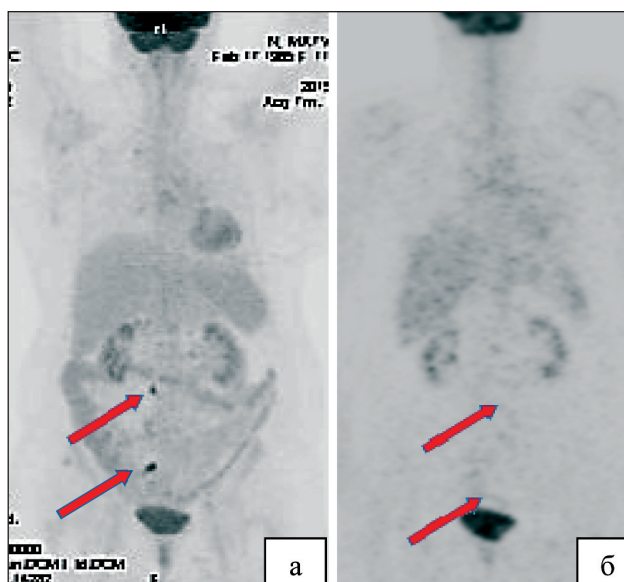


Рис. 4. ПЭТ-КТ:

- а – до начала химиотерапии (стрелкой указан рецидивный узел в малом тазу за культей влагалища);
б – после завершения химиолучевой терапии, полная регрессия

находилась под динамическим наблюдением до января 2015 г., когда отмечена элевация СА-125 до 63 Ед/мл. По данным ПЭТ-КТ (27.01.2015): по правой боковой стенке таза определяется образование кистозно-солидного строения, размерами 50×35×39 мм, тесно прилежащее к наружному контуру верхнеампулярного отдела прямой кишки и метастатическое поражение парааортального лимфатического узла. С 04.02.15 по 06.08.15 больная получила 5 курсов ХТ по схеме карбоплатин АУС6 и митомицин 8 мг/м². Учитывая развитие тромбоцитопении III степени, принято решение о завершении ХТ. Однако по данным лучевых методов обследования сохранялась остаточная опухоль в парааортальной и правой подвздошной области. С 30.11.2015 по 25.12.2015 проведен курс дистанционной лучевой терапии на парааортальную и правую подвздошную область в режиме обычного фракционирования, СОД в области опухолевого очага – 40 Гр. При контрольном обследовании по данным ПЭТ отмечена полная регрессия опухолевых очагов (рис. 4). Время до прогрессирования составило 8 мес.



Рис. 5. Динамика маркера СА-125 (больная М.)

Рецидив заболевания и элевация уровня СА-125 до 47 Ед/мл зафиксированы 18.08.2016 (рис. 5). Пациентке выполнено хирургическое вмешательство *Second look*. При ревизии органов брюшной полости и малого таза данных за увеличение парааортальных лимфоузлов и опухолевых узлов за культей влагалища и в правой подвздошной области нет, имеются единичные опухолевые очаги до 0,5 см в брюшной полости – по париетальной брюшине правого фланка, по капсуле печени. Пациентке выполнена интраоперационная гипертермическая химиоперфузия цисплатином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dembo A.J. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 22 (5): 835–845.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., Johnston P.G., Harkin D.P. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2004; 96 (22): 1659–1668.
3. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. Acta Obstet Gynaecol. 1986; 65: 65–67.
4. Городнова Т.В., Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников носителей мутаций в гене BRCA 1/2. Вопросы онкологии. 2014; 3: 339–34.

Выводы

Учитывая высокую эффективность ДНК-повреждающих препаратов у больных РЯ носительниц мутаций в генах BRCA1/2 и универсальность внутриклеточных механизмов при «недостаточных» функциональных возможностях систем репарации у больных с мутациями, показания для лучевой терапии при лечении локальных рецидивов у больных РЯ носительниц мутаций в генах BRCA1/2 должны быть расширены и применяться в сочетании с радиосенсибилизирующими препаратами.

5. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspsitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyaninov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. Cancer Lett. 2015; 369 (2): 363–367. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028.
6. Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I., Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. Med Oncol. 2014; 31 (10): 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.
7. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2008; 1: 1–8.
8. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. Л.: Медицина, 1987.

Поступила 7.04.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Баранов Сергей Борисович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой терапии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия).

Шевкунов Лев Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: levka1978@mail.ru.

Тятков Станислав Александрович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: S.t.-SPb@mail.ru.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com.

Имянитов Евгений Наумович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии. ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

Берлев Игорь Викторович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: iberlev@gmail.com.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RADIOTHERAPY IN MANAGEMENT OF BRCA-POSITIVE OVARIAN CANCER

T.V. Gorodnova, S.B. Baranov, S.A. Tyatkov, L.N. Shevkunov, A.P. Sokolenko, K.B. Kotiv, E.N. Imyaninov, I.V. Berlev

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Abstract

Cancer cells with the loss of BRCA 1 or BRCA 2 function are unable to repair DNA double-strand breaks and demonstrate the increased sensitivity to various DNA-damaging agents. We aimed to describe successful treatment outcomes in two patients with BRCA1-associated ovarian cancer, who showed a complete clinical response to radiotherapy in combination with platinum-based chemotherapy. The progression-free survival was 11 months in one case and 8 months in another case.

Key words: ovarian cancer, DNA repair, platinum-based chemotherapy, radiotherapy.

REFERENCES

1. Dembo A.J. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22 (5): 835–845.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., Johnston P.G., Harkin D.P. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (22): 1659–1668.
3. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. *Acta Obstet. Gynaecol.* 1986; 65: 65–67.
4. Gorodnova T.V., Maximov S.Ya., Guseinov K.D., Imyanitov E.N. Assessment of the clinical efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer. *Problems in Oncology.* 2014; 3: 339–34. [in Russian]
5. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369 (2): 363–367. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028.
6. Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I., Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. *Med Oncol.* 2014; 31 (10): 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.
7. Kanaev S.V. Principles and rationale for cancer chemoradiotherapy. *Practical Oncology.* 2008; 1: 1–8. [in Russian]
8. Nechaeva I.D. Ovarian tumors. *Medicine.* 1987; 208. [in Russian]

Received 7.04.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Gorodnova Tatiana V., MD, PhD, Research Fellow, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Baranov Sergey B., MD, PhD, Research Fellow, Department of Radiation Therapy, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Shevkunov Lev N., MD, PhD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: levka1978@mail.ru.

Tyatkov Stanislav A., MD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: S.t.-SPb@mail.ru.

Sokolenko Anna P., MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Kotiv Christina B., Postgraduate, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com.

Imyanitov Evgeny N., MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

Berlev Igor V., MD, PhD, Professor, Head of Gynecological Oncology Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: iberlev@gmail.com.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифирова В.М., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Гольдберг А.В., Кравчук Т.Л. Паранеопластическое поражение центральной и периферической нервной системы при раке молочной железы. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 108–112. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-108-112

For citation: Koroleva E.S., Goldberg V.E., Alifirova V.M., Simolina E.I., Popova N.O., Vysotskaya V.V., Belevich J.V., Goldberg A.V., Kravchuk T.L. Paraneoplastic damage to the central and peripheral nervous system in breast cancer. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 108–112. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-108-112

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.С. Королева¹, В.Е. Гольдберг², В.М. Алифирова¹, Е.И. Симолина²,
Н.О. Попова², В.В. Высоцкая², Ю.В. Белевич², А.В. Гольдберг², Т.Л. Кравчук²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия¹

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kattarina@list.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: popova75tomsk@mail.ru²

Аннотация

Паранеопластический неврологический синдром предполагает параллельное развитие рака и неврологической болезни. Рак молочной железы является второй по частоте встречаемости злокачественной опухолью после рака легкого, ассоциированной с паранеопластическим поражением центральной и периферической нервной системы. Аутоиммунный генез заболевания предполагает наличие в крови высокоспецифичных онконейтральных антител, избирательно поражающих нейроны головного, спинного мозга, спинальных ганглиев и вызывающих дебют неврологических симптомов в среднем за 2 года до диагностики рака. Шесть хорошо охарактеризованных и используемых в настоящее время в лабораторной диагностике паранеопластического неврологического синдрома онконейтральных антител детектируются в сыворотке крови пациентов, страдающих раком молочной железы. Из них полиневропатию чаще вызывают anti-Hu, anti-CV2 и anti-amphiphysin антитела, а при мозжечковой дегенерации встречаются еще и anti-Yo антитела. У одного пациента могут быть обнаружены одновременно несколько типов нейрональных аутоантител. С точки зрения выявления рака на более ранних стадиях очевидна целесообразность проведения направленного онкологического поиска у пациентов с неврологическими симптомами и обнаруженными в крови онконейтральными антителами. После удаления злокачественной опухоли, являющейся прямым источником нейрональных антигенов, в 70 % случаев имеет место стабилизация неврологических симптомов и даже частичный их регресс. Поэтому вопрос, касающийся хирургического лечения рака, необходимо рассматривать не только с точки зрения распространенности опухолевого процесса, но и с учетом тяжести и темпов прогрессирования неврологического дефицита. В статье описан клинический случай паранеопластической мозжечковой дегенерации и паранеопластической полиневропатии у женщины 50 лет с возникновением неврологических симптомов за 5 мес до обнаружения инфильтрирующей протоковой карциномы молочной железы. Обсуждены современные подходы к диагностике паранеопластического неврологического синдрома, а также вопросы течения неврологического заболевания на фоне химиотерапии рака и целесообразности радикального удаления опухоли в связи с нарастанием неврологического дефицита.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, рак молочной железы, нейрональные антигены, онконейтральные антитела, полиневропатия, мозжечковая дегенерация.

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) развивается у 30 % пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ), и включает в себя поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц. Онконейтраль-

ные антитела, синтезируемые иммунной системой в ответ на выработку клетками опухоли нейронспецифичных белков, избирательно повреждают нейроны различных структур головного и спинного мозга, а также спинальных ганглиев. Неврологические симптомы опережают диагностику рака от

4–6 мес до 2–4 лет у 70 % пациентов [1]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ПНС при РМЖ являются паранеопластическая полиневропатия (ППНП), которая встречается в 40 %, и паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) – в 25 % случаев. Неопластический процесс запускает нейроиммунный конфликт, и высокоспецифичные антитела класса IgG циркулируют в крови и титруются путем пассивной диффузии в спинномозговую жидкость в концентрации 1:800 уже тогда, когда опухоль еще не визуализируется и клинически себя не обнаруживает [2].

Наиболее часто для лабораторной диагностики ПНС используются anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-MA2, anti-MA2, anti-CV2/CRMP5 и anti-amphiphysin антитела. По данным литературы, с РМЖ и сенсорно-моторной ППНП преимущественно ассоциированы anti-Hu антитела – 85 % случаев, а также anti-Yo антитела. Они хорошо детектируются в сыворотке крови пациентов качественными методами иммуноблоттинга и иммунофлюоресценции [3]. При ПМД и РМЖ у 90–98 % женщин могут быть обнаружены не только anti-Yo антитела, но и anti-CV2/CRMP5, anti-Hu антитела [4], которые являются антителами к внутриклеточным антигенам ядра и цитоплазмы, принадлежащим к семейству РНК-связывающих белков. Основные патогенетические механизмы в данном случае опосредуются цитотоксическими CD8+ Т-клетками, протекают с выраженными инфильтратами олигоклональных цитотоксических Т-лимфоцитов в головном, спинном мозге и спинальных ганглиях. До удаления первичной опухоли, несмотря на иммуносупрессивную терапию, пациенты плохо отвечают на лечение, что приводит к нарастанию тяжести ПНС. Более чем у 80 % больных РМЖ после радикальной операции наблюдается частичная регрессия неврологических нарушений [1, 2].

Симптомы ППНП развиваются подостро в течение нескольких дней/недель с выраженным неврологическим дефицитом и последующей стабилизацией состояния. Клинические особенности сенсорно-моторной ППНП включают симметричную восходящую слабость в мышцах конечностей, атрофию мышц, чувствительные нарушения, гипорефлексию, при этом вегетативных нарушений нет. Первично обнаруживаемой патологией при электрофизиологическом исследовании является демиелинизация сенсорных и моторных периферических нервных волокон, иногда связанная с повреждением аксонов, без доказательств непосредственной инфильтрации опухолью или значительной лимфоцитарной инфильтрации. При аутопсии обнаруживается дегенерация периферических двигательных нейронов в спинном мозге, которая и считается причиной двигательных дефицитов. Повреждение тел чувствительных нейронов наблюдается в спинальных ганглиях [2, 5, 6].

Неврологические проявления ПМД включают подостро развивающееся головокружение, которое перерастает в мозжечковую атаксию в течение 6 мес, диплопию, нистагм, дискоординацию взгляда, дизартрию, орофарингеальную дисфагию. Онконевральные антитела вызывают гибель клеток Пуркинье зернистого и молекулярного слоев мозжечка с лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферацией микроглии, приводящих к атрофии по данным магнитно-резонансной томографии [2, 4].

В контексте описанной проблемы представляется интересным рассмотреть клинический случай антителопозитивного ПНС у пациентки с инвазивной протоковой карциномой молочной железы.

Больная Б., 50 лет, впервые обратилась к неврологу в мае 2016 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость в ногах, быструю утомляемость, шаткость при ходьбе, периодические головокружения несистемного характера, сопровождающиеся тошнотой. Был установлен диагноз: доброкачественное пароксизмальное головокружение. Назначено лечение препаратом бетасерк, которое не дало эффекта.

В октябре 2016 г. во время профилактического осмотра по данным маммографии выявлено опухолевое образование. При дообследовании установлен следующий диагноз: Рак левой молочной железы с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы слева, мультицентричная форма роста ИБ стадия (T2N1M0). Гистология + + иммуногистохимия (№ 1137-40/16 от 11.10.16): инфильтрирующая протоковая карцинома GIII. РЭ-8Б РП-8Б Ki67-50 % Her2neu 2+.

С декабря 2016 г. частота и продолжительность головокружений увеличились, и к ранее возникшей симптоматике присоединилось поперхивание твердой пищей, преходящее онемение кистей и стоп.

Анамнез жизни. Пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Онкологический анамнез отягощен со стороны матери и двоюродной сестры. Нервно-психические заболевания у себя и близких родственников отрицает. На учете у невролога не состояла. Вредные привычки отрицает.

Соматический статус. Пациентка астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, язык влажный, видимые слизистые чистые. АД 110/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 14 в 1 мин. Сердечный ритм правильный. Пульс – 72 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. На границе наружных квадрантов левой молочной железы пальпируется опухолевое образование около 4 см, плотное, с бугристыми нечеткими контурами. Аксиллярные лимфатические узлы слева около 1,5 см в диаметре, плотные, умеренно болезненные при пальпации.

Неврологический статус при поступлении. Походка атактическая. Глазные щели D=S. Дви-

жения глазных яблок в полном объеме. Зрачки округлой формы, $D=S$. Фотореакции живые. Конвергенция ослаблена. Диплопии нет. Нистагм горизонтальный, мелкокоразмашистый. Носогубные складки равные. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Мягкое небо фонировано. Дизартрии нет. Симптомов орального автоматизма нет. Объем движений в руках и ногах полный. Сила мышц верхних и нижних конечностей снижена до 4 баллов по всем мышечным группам. Гипотония мышц конечностей. Сухожильные рефлексы верхних конечностей низкие, равные. Коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют с двух сторон. Патологические кистевые и стопные знаки не обнаружены. Брюшные рефлексы отсутствуют. Полиневритический тип расстройства чувствительности: гипестезия кистей и стоп по типу «перчаток» и «носок». При выполнении пальце-носовой пробы – интенция с двух сторон, пяточно-коленной – атаксия с двух сторон. Менингеальных знаков нет. Функция тазовых органов не нарушена.

УЗИ периферических лимфоузлов, молочных желез и органов брюшной полости: слева в аксиллярной области определяется не менее 8 лимфатических узлов, размерами 12×10 мм; в нижней трети шеи и надключичной области лимфатические узлы, размерами 12×7 мм, в подключичной – 20×10 мм, с нечеткими контурами. Левая молочная железа в размерах не увеличена. Область ареолы не изменена, сосок умеренно втянут. Кожа умеренно утолщена до 3,4 мм, местами с нечетким контуром. Железистая ткань в достаточном количестве в центральных отделах, с фиброзными изменениями и жировыми дольками. В верхнем наружном квадранте – образование неправильной формы, пониженной эхогенности с нечеткими контурами, размерами $26 \times 20 \times 30$ мм; выше аналогичное образование, размерами $17 \times 11 \times 16$ мм. На границе наружных квадрантов два аналогичных образования, диаметром 8 и 7 мм. Правая молочная железа без патологических изменений. Печень не увеличена, очаговых изменений нет. Заключение: рак левой молочной железы, мультицентричная форма роста. Шейная, над-, подключичная и аксиллярная лимфаденопатия слева. Гепатомегалия. Диффузные изменения печени.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: в легких очаговых изменений нет. На фоне неравномерно просветленной железистой ткани объемные образования в области молочных желез четко не визуализируются. В левой аксиллярной области несколько увеличенных лимфоузлов, размером до 26 мм. Участков деструкции костной ткани нет. Заключение: Аксиллярная лимфаденопатия слева.

Остиосцинтиграфия: данных за очаговое поражение скелета нет.

Для диагностики поражения периферических нервных волокон пациентке была проведена электро-нейромиография нервов нижних конечностей от 10.02.17: амплитуда моторного ответа (мВ) пр. Extensor digitorum brevis, Peroneus, 14 L5 S1 и лев. Extensor digitorum brevis, Peroneus, 14 L5 S1 снижена во всех точках, больше слева. Скорость моторного ответа пр. n. Suralis, S1-S2 и лев. n. Suralis, S1-S2 снижена, больше слева. Аксонопатия с блоками проведения по двигательным нервам и демиелинизирующий процесс по чувствительным нервам.

С целью дифференциальной диагностики ПНС проведено исследование сыворотки крови на наличие онконеврологических антител. Качественным методом иммуноблоттинга с помощью тест-полосок in vitro обнаружены 2 типа IgG – anti-Yo и anti-Ma2 антитела.

С 22.11.16 по 12.05.17 пациентке проведено 7 курсов химиотерапии CAP с эффектом частичной регрессии процесса 45 %. С 21.12.16 получала гормонотерапию золадексом с целью лекарственного отключения функции яичников. 6.06.17 выполнена радикальная мастэктомия слева с аксиллярной лимфодиссекцией.

Послеоперационное гистологическое и иммуногистохимическое заключение (14185–215/17, 9.06.17.): инвазивная карцинома неспецифического типа, II степени злокачественности, мультицентричный рост, с метастатическим поражением и экстранодальным ростом 10 из 11 исследованных лимфоузлов, сосок и ареолы – без особенностей. Лечебный патоморфоз по RCB-III, по Г.А. Лавниковой II степени, ур T2N3M0 стадия.

В настоящее время продолжает получать курсы химиотерапии в адьювантном режиме по схеме CAP. Планируется проведение лучевой терапии на послеоперационный рубец и зоны регионарного лимфооттока. В процессе специального лечения неврологический статус – без динамики.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность направленного онкологического поиска у пациентов с неврологическими нарушениями неуточненной этиологии, основанного на идентификации высокоспецифичных онконеврологических антител. Современные нейрофизиологические и иммунологические методы исследования позволяют достоверно дифференцировать ПНС. Клетки рака молочной железы могут продуцировать одновременно несколько типов нейрональных белков, антитела к которым повреждают нейроны различных структур нервной системы, приводят к клинической манифестации у большой двух различных вариантов ПНС. Выявленные у пациентки клинические симптомы ПМД (мозжечковая атаксия и орофарингеальная дисфагия) усугубляют снижение качества жизни, на фоне онкологического заболевания и его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Leypoldt F, Wandinger K.-P.* Paraneoplastic neurological syndromes. Clin Exp Immunol. 2014; 175 (3): 336–348. doi: 10.1111/cei.12185.
2. *Masangkay N., Basu S., Moghbel M., Kwee T., Alavi A.* Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. Nucl Med Commun. 2014 Oct; 35 (10): 1038–46. doi: 10.1097/MNM.000000000000163.
3. *Minisini A.M., Pauletto G., Bergonzi P., Fasola G.* Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2007; 105: 133–138.
4. *Venkatraman A., Opal P.* Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jun 30; 3 (8): 655–63. doi: 10.1002/acn3.328.
5. *Koike H., Tanaka F., Sobue G.* Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. Curr Opin Neurol. 2011 Oct; 24 (5): 504–10. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834a87b7.
6. *Королева Е.С., Лосенков И.С., Алифиров В.М., Иванова С.А., Гольдберг В.Е., Новикова Н.С.* Диагностика паранеопластической полинейропатии у больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (4): 93–96.

Поступила 10.06.17
Принята в печать 1.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королева Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: kattorina@list.ru. SPIN-код: 6009-8113.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Алифиров Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3824-1016.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549.

Попова Наталия Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6636-7192.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: belevich-julia@sibmail.com. SPIN-код: 1419-8722.

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: agoldyuy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138.

Кравчук Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-код: 9547-1543.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PARANEOPLASTIC DAMAGE TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN BREAST CANCER: A CASE REPORT

E.S. Koroleva¹, V.E. Goldberg², V.M. Alifirova¹, E.I. Simolina², N.O. Popova², V.V. Vysotskaya², Yu.V. Belevich², A.V. Goldberg², T.L. Kravchuk²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovskiy trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: kattorina@list.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk Russia²

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: popova75tomsk@mail.ru²

Abstract

Paraneoplastic neurological syndrome involves the concurrent development of cancer and neurological diseases. Breast cancer is the second most common cancer associated with paraneoplastic damage to the central and peripheral nervous system. Autoimmune genesis of the disease is characterized by the presence of highly specific onconeural antibodies, which selectively affect neurons in the brain cord, spinal cord and

spinal ganglia, and cause the onset of neurological symptoms within 2 years before cancer is detected. Six well-characterized onconeural antibodies detected in the blood serum of breast cancer patients can be used for the laboratory diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome. Of them, anti-Hu, anti-CV2 and anti-amphiphysin antibodies cause polyneuropathy most often. Anti-Yo antibody is usually associated with cerebellar degeneration. Multiple neuronal autoantibodies can be simultaneously detected in a patient. Removal of the tumor may lead to stabilization and even partial regression of the neurological symptoms in 70 % of patients. Therefore, the surgical treatment of cancer should consider not only the tumor extension, but also the severity and progression of neurological deficit. We present a case of paraneoplastic cerebellar degeneration and paraneoplastic polyneuropathy in a 50-year-old woman with the neurological symptoms appeared 5 months before breast infiltrating ductal carcinoma was detected. The current approaches to the diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome, as well as feasibility of radical removal of the tumor due to progression of neurological deficit were discussed.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, breast cancer, neuronal antigens, onconeural antibodies, polyneuropathy, cerebellar degeneration.

REFERENCES

1. *Leypoldt F., Wandinger K.-P.* Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175 (3): 336–348. doi: 10.1111/cei.12185.
2. *Masangkay N., Basu S., Moghbel M., Kwee T., Alavi A.* Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. *Nucl Med Commun.* 2014 Oct; 35 (10): 1038–46. doi: 10.1097/MNM.000000000000163.
3. *Minisini A.M., Pauletto G., Bergonzi P., Fasola G.* Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105: 133–138.
4. *Venkatraman A., Opal P.* Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Jun 30; 3 (8): 655–63. doi: 10.1002/acn3.328.
5. *Koike H., Tanaka F., Sobue G.* Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol.* 2011 Oct; 24 (5): 504–10. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834a87b7.
6. *Koroleva E.S., Losenkov I.S., Alifirova V.M., Ivanova S.A., Goldberg V.E., Novikova N.S.* Diagnosis of paraneoplastic polyneuropathy in breast cancer and small cell lung cancer patients. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov.* 2014; 114 (4): 93–96. [in Russian]

Received 10.06.17

Accepted 1.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Koroleva Elena S., MD, PhD, Associate Professor, Division of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kattarina@list.ru. SPIN-code: 6009-8113.

Goldberg Victor E., MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 7587-0560.

Alifirova Valentina M., MD, DSc, Professor, Head of Division of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3824-1016.

Simolina Elena I., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 9579-0549.

Popova Nataliya O., MD, PhD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-code: 7672-1029.

Vysotskaya Vitalina V., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6636-7192.

Goldberg Alexey V., Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-code: 4415-0138.

Belevich Yuliya V., Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: belevich-julia@sibmail.com. SPIN-code: 1419-8722.

Kravchuk Tatiana L., MD, PhD, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-code: 9547-1543.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

К 70-летию Валерия Павловича Пузырёва



27.07.2017 исполнилось 70 лет Валерию Павловичу Пузырёву – одному из ведущих медицинских генетиков России, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, организатору и с 1986 по 2015 г. директору НИИ медицинской генетики, научному руководителю ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующему кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета МЗ России.

Валерий Павлович родился в городе Мурманске. В 1965 г. поступил в Новосибирский государственный медицинский институт на лечебный факультет. По окончании института был принят в аспирантуру по медицинской генетике, досрочно окончив которую в 1974 г., был зачислен ассистентом кафедры факультетской терапии. После защиты диссертации и присуждения ученой степени кандидата медицинских наук в 1979 г. по конкурсу был избран на должность доцента той же кафедры. В этом же году по инициативе академика В.П. Казначеева В.П. Пузырёву предложена организация на базе Института клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР первой в Сибири лаборатории медицинской генетики, руководителем которой он был избран.

В 1981 г. Валерия Павловича приглашают в Томск для организации профильного отдела Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва), торжественное открытие которого состоялось в 1982 году. Под его руководством молодой коллектив начинает широкие исследования в области популяционной генетики народонаселения Сибири (коренное и пришлое население), изучения закономерностей распространения и накопления груза наследственных (менделевских) болезней, патогенетики широкопротрансированных заболеваний многофакторной природы, цитогенетики

онтогенеза человека. Наряду с фундаментальными исследованиями, по инициативе В.П. Пузырёва, в начале 1980-х годов открывается областная медико-генетическая консультация, создается отделение Всесоюзного общества медицинских генетиков, начинается преподавание медицинской генетики студентам Томского медицинского государственного института.

В 1986 г. принимается правительственное решение о преобразовании Отдела медицинской генетики в НИИ медицинской генетики Томского научного центра АМН СССР. Все эти годы, вплоть до начала реформирования томских институтов СО РАН в 2015 г., Валерий Павлович был директором института. Под его руководством были определены основные направления научных исследований института, сформирован коллектив молодых ученых, создана материально-техническая база. По его инициативе открыта (1994) при институте генетическая клиника, что способствовало развитию в Сибирском регионе современной медико-генетической службы. Институту придан статус Федерального центра по медицинской генетике Минздрава России.

Научные работы В.П. Пузырева посвящены вопросам популяционной и эволюционной генетики, генетической эпидемиологии и геномным исследованиям многофакторных заболеваний. На основании генетико-демографических и популяционных исследований груза наследственной патологии человека (менделевской, хромосомной и многофакторной) у коренного населения Крайнего Севера и Сибири им показано значение отдельных эволюционных факторов в закономерностях их распространения: отбора, объясняющего невысокие частоты менделевских болезней, дрейфа – в высоком накоплении субтотальной делеции гетерохроматина Y-хромосомы, «эффекта родоначальника» – в формировании «якутских наслед-

ственных болезней». В.П. Пузырёвым обосновано положение о том, что генетическая структура таких популяций, характеризующихся ограниченной численностью и малым эффективно-репродуктивным размером, является самостоятельным фактором, определяющим особенности изменчивости патогенетически важных количественных признаков. Под его руководством впервые начато в Сибири исследование генетического разнообразия народонаселения по митохондриальному геному (этногеномика). За цикл работ «Наследственный полиморфизм человека и генетические основы патологии» награжден Дипломом и премией им. С.Н. Давиденкова Президиума РАМН (2000 г.).

Генетика широко распространенных заболеваний многофакторной природы, в частности генетическая кардиология, — одно из основных направлений исследований, развиваемых В.П. Пузырёвым. Коллективом авторов под его руководством открыты новые полиморфизмы генов наследственной гипертрофической кардиомиопатии и изучены частоты их вариантов в сибирских популяциях; представлены новые данные по структуре наследственной компоненты подверженности артериальной гипертензии, коронарному атеросклерозу, аритмиям сердца. В.П. Пузырёвым предложена концепция «синтропных генов», лежащих в основе распространенных болезней с наследственной предрасположенностью. Эти воззрения проверены и уточнены в исследованиях по генетике болезней сердечно-сосудистого континуума, бронхиальной астмы, сахарного диабета, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, клещевого энцефалита. Предложены панели генетических маркеров, использование которых может быть полезным в развитии персонализированной медицины. За фундаментальные исследования в области генетической кардиологии В.П. Пузыреву присвоено звание лауреата Премии Российского кардиологического общества (2016 г.).

В.П. Пузырёв вместе с сотрудниками института является участником нескольких международных проектов: GABRIEL (мультидисциплинарное исследование генетических и средовых причин астмы у европейцев), CHERISH (улучшение диагностики умственной недостаточности у детей Восточной Европы и Центральной Азии), ADAMS (генетическое исследование болезней Альцгеймера, шизофрении, алкоголизма и нарушения памяти).

Научный коллектив института, возглавляемый В.П. Пузырёвым, неоднократно подтверждал статус Научной школы грантами Президента РФ. Среди учеников В.П. Пузырёва — доктора наук, успешно развивающие актуальные научные направления в области медицинской генетики: Л.П. Назаренко (генетическая эпидемиология), В.А. Степанов (эволюционная генетика), И.Н. Лебедев (цитогенетика и эпигенетика), М.Б. Фрейдин (иммуногенетика), Н.Р. Максимова (молекулярная генетика наследственных болезней), С.Ю. Никули-

на (генетическая кардиология). В.П. Пузырёвым подготовлено 12 докторов и 38 кандидатов наук. Он является автором более 820 научных работ, в том числе 14 монографий, редактором периодического издания «Наследственность и здоровье».

В 1999 г. по инициативе Валерия Павловича создана первая в Сибири кафедра медицинской генетики в Сибирском государственном медицинском университете, базой которой для студентов и врачей является Институт медицинской генетики и его генетическая клиника. Совместно с Н.П. Бочковым и С.А. Смирнихиной он написал учебник «Клиническая генетика». При его участии подготовлено национальное руководство «Наследственные болезни» (соредакторы Н.П. Бочков и Е.К. Гинтер), вышедшее в свет в 2012 г., а его краткий вариант — в 2017 г. Монография «Патологическая анатомия генома человека» (в соавторстве с В.А. Степановым), отмеченная дипломом и премией им. А.А. Баева, признана лучшей книгой 1997 г. и рекомендована в качестве учебника для аспирантов и научных сотрудников. В.П. Пузырёв занимается также освещением страниц истории медицинской генетики. Им представлен анализ и обзор трудов В.М. Флоринского, оказавших влияние на становление исследований по наследственности человека и евгеники в России.

Валерий Павлович наряду с научно-исследовательской и педагогической ведет активную научно-организационную и общественную работу. Он являлся заместителем по науке Председателя Президиума СО РАМН (2011–2014 гг.), в настоящее время — член Президиума СО РАН и бюро Объединенного ученого совета по медицинским наукам, член ученого совета СибГМУ, председатель диссертационного совета по специальности «Генетика», член многих редакционных советов научных журналов, в том числе «Генетика», «Медицинская генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции», «Бюллетень СО РАМН», «Вестник Якутского научного центра», «Трансляционная медицина», «Сибирский научный медицинский журнал», член Американского и Европейского обществ генетики человека. Он является советником ректора Санкт-Петербургского государственного университета по координации проекта «Российский геном», вице-президентом Вавиловского общества генетиков и селекционеров. В.П. Пузырёв награжден Орденом Почета, Орденом Дружбы, знаком отличия «За заслуги перед Томской областью». В.П. Пузырёв — заслуженный деятель науки РФ, заслуженный деятель науки Республики Бурятия и Республики Тыва, почетный профессор Таджикского института последипломной подготовки кадров.

Администрация и коллектив Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, редакция «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Валерия Павловича Пузырёва с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.