

RUS SCSO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

ТЕПЕРЬ МОЖНО БЕСПЛАТНО
ОЦЕНИТЬ МУТАЦИЮ ГЕНОВ
EGFR И KRAS

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ

WWW.CANCERGENOME.RU



ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ЛЕЧЕНИЯ

При поддержке:



www.malignanttumors.org

ISSN 2224-5057

www.rosoncweb.ru

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «MALIGNANT TUMOURS»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 1 • 2013

РОЛЬ МИКРО-РНК ПРИ СОЛИДНЫХ
ОПУХОЛЯХ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ
РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ:
КОГДА И ДЛЯ КОГО?

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ
СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Официальный журнал Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ)

Издаётся при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс»



журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№1-2013 (5) Русскоязычное издание

Содержание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Роль микро-РНК при солидных опухолях
М.Ю. Федянин, Е.О. Игнатова, С.А. Тюляндин..... 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Мультидисциплинарный подход в диагностике
и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей
М.В. Копп, И.А. Королева 15

- Мелкоклеточный рак легкого. Состояние проблемы к 2013 году.
Что изменилось за последние 40 лет
М.Б. Бычков..... 28

- Новые подходы к неоадъювантной терапии раннего HER2
позитивного рака молочной железы
Д.Д. Сакева 35

- Лучевая терапия после радикальной простатэктомии: когда и для кого?
Н. В. Деньгина, С.В. Панченко, В.В. Родионов 41

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Химиотерапия метастатических нейроэндокринных опухолей Аранозой
в монорежиме и в комбинации с капецитабином и темозоломидом
С. А. Полозкова, Н.Ф. Орел, А. А. Маркович, А.Е. Кузьминов, В.А. Горбунова 47

- Местно-распространенный рак орофарингеальной зоны:
настоящие перспективы таргетной терапии
Л.З Вельшер., А.А. Космынин, Т.К. Дудицкая, М.Ю. Бяхов..... 56

журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г. –
ISSN 2224-5057

№1-2013 (5)

Русскоязычное издание

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Профессиональное общество
онкологов-химиотерапевтов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, Федеральный
научно-клинический центр детской
гематологии, онкологии и
иммунологии МЗ и СР РФ (Москва)

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

Свидетельство

ПИ № ФС77-41459 13.08.2010

Распространяется среди
членов Общества
онкологов-химиотерапевтов
бесплатно.

Цена в розничной торговле
договорная.

Ответственный за подготовку
и издание В. Г. Тюриков

Адрес редакции: 119021 Москва,
ул. Тимура Фрунзе, 16/3,
офис 316-318

Тел.: (499) 245 50 78.

E-mail: editorial@malignanttumors.org

Вебсайт www.malignanttumors.org

Тираж 1000 экз.

© Межрегиональное общество
онкологов-химиотерапевтов.

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюлядин, председатель редакционного совета,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Л.В. Болотина, МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

М.Ю. Бяхов, Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)

В.А. Горбунова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Е.Н. Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)

В.М. Моисеенко, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного
образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Р.В. Орлова, Санкт-Петербургский Государственный Университет
(Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, Российская медицинская академия последипломного
образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

А.Г. Румянцев, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии (Москва)

Д.Л. Строяковский, Городская онкологическая больница №62 (Москва)

И.В. Тимофеев, Общество онкологов-химиотерапевтов,
Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

В.В. Бредер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Деньгина, Ульяновский областной клинический онкологический
диспансер (Ульяновск)

А.Э. Протасова, Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования (Санкт-Петербург)

Г.А. Раскин, Санкт-Петербургский городской клинический
онкологический диспансер (Санкт-Петербург)

И.В. Рыков, Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова
ФМБА России (Санкт-Петербург)

А.В. Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncoweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Роль микро-РНК при солидных опухолях

ФЕДЯНИН МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ, ИГНАТОВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА, ТЮЛЯНДИН СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Последнее десятилетие сопровождается появлением большого количества исследований, посвященных роли малых, не кодирующих белок, молекул РНК (микро-РНК) в канцерогенезе и развитии резистентности к проводимой противоопухолевой терапии. Семейство генов микро-РНК составляет немногим более 1% от всего генома человека, но регулирует экспрессию почти трети всех генов на посттранскрипционном уровне. При нарастающем внимании специалистов к персонализированному подходу в лечении онкологических больных, внедрение знаний по роли микро-РНК в клинику позволит в будущем индивидуализировать подход в лечении этого сложного контингента пациентов.

В этом обзоре приводится информация о номенклатуре и механизмах образования микро-РНК, анализируется взаимосвязь между профилем экспрессии микро-РНК и фенотипом опухоли, а также обсуждается возможное применение микро-РНК в клинической практике.

Ключевые слова: микро-РНК, факторы прогноза, предикторные факторы

Контактная информация:

М.Ю. Федянин, к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ Российский онкологический научный центр им. А.Н. Блохина РАМН, fedianinmu@mail.ru

Е.О. Игнатова, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ Российский онкологический научный центр им. А.Н. Блохина РАМН, md.ignatova@gmail.ru

С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ Российский онкологический научный центр им. А.Н. Блохина РАМН, stjulandin@gmail.com.

Введение

Последнее десятилетие сопровождается появлением большого количества исследований, посвященных роли малых, не кодирующих белок молекул РНК (микро-РНК) в канцерогенезе. Семейство генов микро-РНК составляет немногим более 1% от всего генома человека, но регулирует экспрессию почти трети всех генов на посттранскрипционном уровне, при этом являясь наиболее консервативным по последовательностям и механизмам экспрессии. Эти 21-нуклеотидные РНК участвуют в большом количестве генетических регуляторных механизмов вирусов, растений, животных и человека. Выявлена ключевая роль

микро-РНК в нарушении баланса пролиферации, дифференцировки и запрограммированной клеточной смерти при развитии различных заболеваний, в том числе онкологической патологии. Профиль микро-РНК зачастую различается между клетками различных тканей и опухолей, что в свою очередь может помочь определить органную принадлежность опухолей, предсказать ответ на терапию и определить прогноз течения болезни. В этом обзоре мы анализируем взаимосвязь между профилем экспрессии микро-РНК и фенотипом опухоли, а также обсуждаем возможное применение микро-РНК в клинической практике.

Механизм образования микро-РНК

Путь образования микро-РНК (miRNA) начинается с транскрипции кодирующих генов с помощью РНК полимеразы II. Отмечено, что у млекопитающих более 90% микро-РНК кодируются нуклеотидными последовательностями, которые находятся в интронах (участках ДНК, являющихся частью генов, но не содержащих информации о последовательности аминокислот кодируемого им белка). Для сравнения, только 14% микро-РНК червей и мух кодируются генами, локализованными в интронах [2, 3]. Интрон, состоящий из 400 пар нуклеотидов, вырезается из первичного транскрипта и становится первичной микро-РНК (pri-miRNA). На следующем этапе pri-miRNA под действием РНКазы III, названной Drosha, совместно с другими факторами превращается в «шпильку» — последовательности длиной в 70 нуклеотидов, называемые pre-miRNA (рис. 1). При помощи экспортина-5 шпилькообразная pre-miRNA попадает в цитоплазму, где под действием другой РНКазы III, названной Dicer, pre-miRNA расщепляется на короткие фрагменты, которые трансформируются в зрелые микро-РНК [4]. В результате образуются двуцепочечные РНК-дуплексы. Эти 21-нуклеотидные РНК вовлечены в разнообразные биологические процессы большинства форм жизни (вирусов, растений, животных и человека). В настоящее время описано более 4000 микро-РНК в 168 видах организмов [5]. Гены этих некодирующих РНК, составляют более чем 1% от всего генома человека и, как считается, регулируют функцию трети всех генов [6].

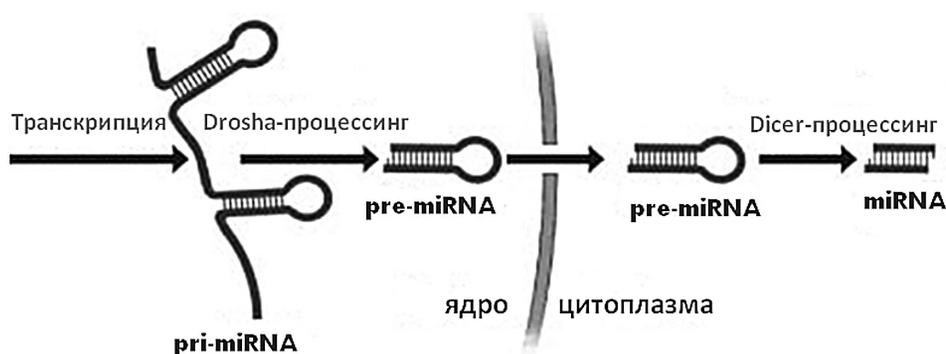
Номенклатура микро-РНК

Номер микро-РНК присваивается в соответствии с их открытием. На вид организма, из которого выделена микро-РНК, в названии указывает приставка из 3-4 букв, например: hsa-miR-101 обозначает, что данная микро-РНК выделена из клеток Homo sapiens. Сформировавшиеся микро-РНК обозначаются «miR», тогда как их предшественники обозначаются «mir». Также в названии фигурирует информация о структурной взаимосвязи различных микро-РНК. Например, hsa-miR-101 у человека и mmi-miR-101 у мышей являются ортологами, то есть идентичны по структуре. Паралогические микро-РНК отличаются по одной или двум нуклеотидным последовательностям, что обозначается дополнительным суффиксом в названии (например, mmi-miR-10a и mmi-miR-10b у мышей). Один ген может давать начало нескольким предшественникам микро-РНК, которые будут различаться в названии цифровым суффиксом (например, dme-mir-281-1 и dme-mir-281-2 в Drosophila melanogaster). Название усложняется и в случае, если различные участки одного предшественника дают начало различным микро-РНК (miR-17-5p и miR-17-3p) [1].

Механизм действия микро-РНК

Микро-РНК регулируют экспрессию генов путем ингибирования трансляции или разрушения специфических транскриптов матричной РНК (мРНК). Посттранскрипционное подавление

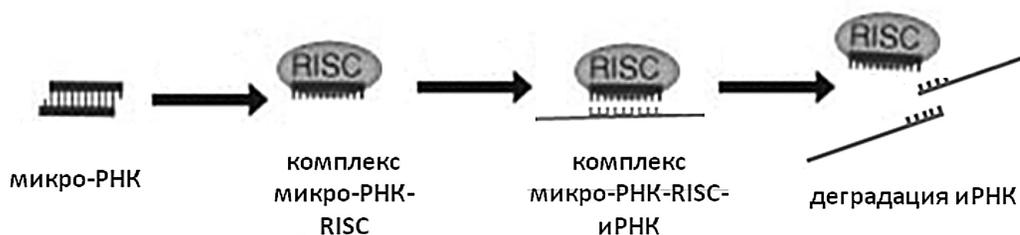
Рисунок 1. Образование микро-РНК



ние экспрессии генов начинается тогда, когда микро-РНК рекрутирует белковый комплекс RISC (RNA-induced silencing complex). Одна из цепей двухцепочечного дуплекса микро-РНК (ведущая цепь) внедряется в белковый комплекс RISC. Данная структура представляет собой комплекс белков, которые способствуют связи микро-РНК с 3' — нетранслируемым концом соответствующей мРНК-мишени [4]. Микро-РНК приводят к разрушению мРНК или подавлению трансляции с таргетной мРНК (рис. 2). При этом они способны подавлять трансляцию посредством различных механизмов: как на этапе инициации, так и в процессе элонгации. Механизм прекращения трансляции также зависит от степени комплементарности связывающихся областей микро-РНК и мРНК. Деградация мРНК включает такие процессы, как деаденилирование, декапирование и экзонуклеарное расщепление молекулы мРНК [7]. Однако до конца механизм действия микро-РНК еще не изучен.

тации, так и метилирования генов, кодирующих микро-РНК [8]. Большинство этих генов локализуется в хрупких сайтах и участках генома, что и объясняет их частую делецию или амплификацию в клетках злокачественных опухолей. В основополагающем исследовании, проведенном группой Croce, было выявлено, что частая делеция участка хромосомы 13q14 в клетках хронического лимфолейкоза приводит к нарушению работы двух микро-РНК: микро-РНК-15а, микро-РНК-16-1 [9]. Эти микро-РНК представляют собой первые микро-РНК онкосупрессоры, которые были открыты при исследовании функций микро-РНК в канцерогенезе. В дальнейшем исследования показали, что нарушение экспрессии микро-РНК в опухолевых клетках является распространенным явлением по сравнению с клетками нормальных тканей [10]. Это определяет необходимость дальнейших исследований изменений, ведущих к формированию опухолевого фенотипа.

Рисунок 2. Механизм действия микро-РНК



Роль микро-РНК при онкологической патологии

Микро-РНК в «здоровых» клетках являются одним из основных регуляторов экспрессии генов, принимающих участие практически во всех процессах ее жизнедеятельности, поведении, размножения и развития. Злокачественные опухоли характеризуются неконтролируемым делением клеток, фенотип которых определяется нарушением экспрессии различных генов. Поэтому неудивительно, что образование микро-РНК часто нарушено в клетках различных опухолей. Аберрантная экспрессия микро-РНК может являться результатом как му-

Классификация опухолей по профилю микро-РНК

Около 4% всех опухолей имеют неясную гистопринadleжность. В здоровом организме профиль экспрессии микро-РНК зачастую имеет тканеспецифичный характер, также он специфичен для фазы развития организма и уровня дифференцировки клеток [10]. Ряд исследований показал различия в экспрессии микро-РНК между опухолевыми и неизменными клетками, при этом в опухоли сохраняется и экспрессия тканеспецифичных микро-РНК [10, 11]. Поэтому микро-РНК могут помочь в определении природы опухолей неясной ги-

стопринадлежности. В одном из исследований образцы 336 первичных и метастатических опухолей были классифицированы по экспрессии 48 микро-РНК, что позволило при «слепом» пересмотре образцов опухолей с уже определенным гистологическим подтипом правильно определить тканевую принадлежность опухоли в 86% случаев, включая 76% метастатических опухолей [12].

Недавно предложена к применению новая классификационная система, основанная на анализе данных экспрессии микро-РНК с помощью вычислительных исследований, называемая SFSSClass [Simultaneous Feature (miRNA) and Sample (tissue) Selection] [13]. Авторы создали данную классификационную технику, основываясь на предшествующих исследованиях. Проведя анализ литературы, посвященной изучению микро-РНК в опухолевой ткани, исследователи смогли определить «модули» микро-РНК с наиболее часто измененной экспрессией в различных опухолях. Было идентифицировано около 100 тканеспецифичных микро-РНК. Авторы применили данный набор микро-РНК для определения органопринадлежности низкодифференцированных опухолей, показав ее более высокую точность в сравнении с использованием мРНК [14].

Таким образом, у микро-РНК имеется значительный потенциал для использования с целью выявления органной принадлежности низкодифференцированных опухолей и метастатических опухолей с невыявленным первичным очагом.

Микро-РНК при некоторых солидных опухолях

Принимая во внимание, что профили экспрессии микро-РНК различаются между клетками нормальных и опухолевых тканей, исследователи поставили вопрос о возможности определения различий между подтипами опухолей и их специфическими онкогенными свойствами по профилю экспрессии микро-РНК. При проведении исследований отмечено, что профиль экспрессии микро-РНК связан с наличием или отсутствием специфических онкогенных мутаций. Обнаружились связи между нарушениями регуляции микро-РНК

и мРНК-мишенями [15]. Все это позволяет распутать некоторые уникальные генные связи.

Рак молочной железы

Рак молочной железы традиционно классифицируется на 4 подтипа: базально-подобный, люминальный А, люминальный В и HER-2 позитивный. Данная классификация основана на различии в экспрессии генов. Выявлено, что ряд микро-РНК неодинаково экспрессируются при базальном и люминальном подтипе рака молочной железы [16]. Эстроген-рецептор положительные опухоли, прогестерон-рецептор положительные опухоли и HER-2/неу-положительные опухоли также различаются профилем экспрессии микро-РНК [17-20].

Некоторые микро-РНК, которые ассоциированы с люминальным или базальным подтипом, отражают их эпителиальную и миоэпителиальную природу, соответственно. К примеру, изменения экспрессии микро-РНК-200 ассоциировано с люминальным подтипом [21].

Члены семейства микро-РНК-200 регулируют поддержание клеткой эпителиального фенотипа путем ингибирования цинковых пальцев генов ZEB1 и ZEB2, которые способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) — процессу, который определяет способность опухолевых клеток к метастазированию [21]. Низкие значения микро-РНК-200 при базально-подобном подтипе рака молочной железы могут явиться объяснением высокого метастатического потенциала таких опухолей [22]. Кроме этого, представители семейства микро-РНК-200 участвуют в негативной регуляции клеточной инвазии, которая обусловлена сигналами с рецептора эпидермального фактора роста. Поэтому низкая экспрессия микро-РНК-200 ассоциирована с высоким потенциалом опухолевых клеток к инвазии [23].

Также при тройном негативном раке молочной железы отмечается выраженное снижение экспрессии микро-РНК-145 [24]. Данная молекула преимущественно экспрессируется в нормальных миоэпителиальных клетках. Снижение экспрессии микро-РНК-145 определяется в гиперпластических протоках и является одной из причин структурной пере-

стройки миоэпителиальной ткани молочной железы [25].

При введении микро-РНК-145 *извне* в культуру клеток рака молочной железы отмечается усиление апоптоза опухолевых клеток [26]. Также микро-РНК-145 может подавлять способность клетки к инвазии и метастазированию путем снижения посттранскрипционной экспрессии гена метастазирования — MUC-1 (муцин-1) [27].

Для опухолей молочной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы или с высоким пролиферативным индексом характерно повышение экспрессии *let-7*, что позволяет выделить группу больных с неблагоприятным прогнозом [28]. Ген *Let-7* дает начало большому семейству микро-РНК, является одной из первых открытых микро-РНК. Данная молекула участвует в регуляции функций генов *ras* и *c-myc* [46].

Таким образом, в будущем станет возможно с помощью небольшого набора микро-РНК определять подтип рака молочной железы и, более того, предсказывать биологические свойства опухоли. Нужно отметить, что в настоящее время для этого необходимо знать профиль экспрессии сотен мРНК (матричных РНК), что еще более подчеркивает вероятную значимость предиктивных способностей микро-РНК по сравнению с мРНК.

Рак яичников

При раке яичников разными исследовательскими группами по изучению микро-РНК получены отличные друг от друга результаты. В ряде исследований значимая роль при раке яичников отводилась семейству микро-РНК-200. Отмечено, что в клетках рака яичников микро-РНК-200а, микро-РНК-141, микро-РНК-200с и микро-РНК-200b гиперэкспрессированы, тогда как экспрессия микро-РНК-199а, микро-РНК-140, микро-РНК-145 и микро-РНК-125b1 снижена относительно нормальной ткани яичника [29, 30] (таблица 1). Также выявлено, что вследствие гипометилирования в опухолевой ткани яичников отмечается повышение экспрессии таких микро-РНК, как микро-РНК-203, микро-РНК-205 и микро-РНК-21 [29]. Микро-РНК-200а и микро-РНК-200с гиперэкспрессированы в трех гистоло-

гических типах: серозном, эндометриоидном и светлоклеточном раке, тогда как повышение уровня микро-РНК200b и микро-РНК-141 характерно только для эндометриоидного и серозного гистотипов. Таким образом, авторы с помощью сигнатур микро-РНК предложили не только отличать рак яичников от нормальной ткани, но и дифференцировать светлоклеточный гистологический тип рака яичников от других подтипов [29]. Этими же авторами показано отсутствие различий профиля микро-РНК между опухолями с различной степенью дифференцировки и стадией заболевания. Авторы сделали вывод, что изменение экспрессии микро-РНК играет роль в развитии рака яичников, но не в прогрессировании заболевания.

При раке яичников также отмечена гиперэкспрессия микро-РНК-214, которая, как считают, ассоциирована с резистентностью опухолевых клеток к цисплатину [31]. Более того, механизм действия микро-РНК-214 связан, вероятно, с подавлением трансляции белка РТЕН, что приводит к активации Акт сигнального пути. Возможно, с помощью микро-РНК удастся пролить свет на развитие резистентности к препаратам платины у больных раком яичников.

В другом исследовании, проведенном в MSKCC, на архивном материале 62 больных раком яичников определяли сигнатуру микро-РНК. В этой работе получены противоположные данные вышеописанным исследованиям. Не было выявлено гиперэкспрессии представителей семейства микро-РНК-200. С другой стороны, выделено 19 микро-РНК с повышенной экспрессией. Из них только 2 обладало значимым влиянием на выживаемость — микро-РНК-410 и микро-РНК-645. Данный набор из 2 микро-РНК был валидирован на 123 больных. При многофакторном анализе обе микро-РНК оказывали влияние на продолжительность жизни независимо от стадии болезни, степени дифференцировки опухоли, возраста и объема циторедуктивной операции [32]. Медиана продолжительности жизни при высокой экспрессии данных микро-РНК составила 70 месяцев, при низкой экспрессии — 40 месяцев. При анализе возможных патогенетических мишеней для микро-РНК-410 и микро-РНК-645 наибольшее значение придается мРНК генов транскрипционного фактора NF-κB и фермен-

Таблица 1. Микро-РНК при раке яичников

Микро-РНК	Мишень — мРНК гена	Клиническое значение	Ссылка
микро-РНК-200а микро-РНК-200b микро-РНК-200с микро-РНК-141	PTPN12 (для микро-РНК-200b)	Ассоциирована с гистотипом опухоли	29, 30
микро-РНК-214	PTEN	Высокая экспрессия ассоциирована с резистентностью к химиотерапии	31
микро-РНК-410	NF-κB, HDAC1	Высокая экспрессия ассоциирована с низкой выживаемостью	32
микро-РНК-645	NF-κB, HDAC1	Высокая экспрессия ассоциирована с низкой выживаемостью	32

та гистон-деацетилазы (HDAC1), участвующего в эпигенетической регуляции. Таким образом, сделано предположение, что микро-РНК семейства 200 участвуют в процессе канцерогенеза, тогда как микро-РНК-410 и микро-РНК-645, по-видимому, уже отражают биологический характер опухоли.

Другое интересное направление в микро-РНК — определение сигнатур микро-РНК в экзосомах плазмы крови. Экзосомы и эндосомы — органеллы размером 50-100 нм, активно секретирующиеся путем экзоцитоза. Как считается, они играют важную роль в активации Т-лимфоцитов и, вероятно, обладают иммуносупрессивной функцией [33]. Одно из первых исследований, посвященных определению микро-РНК в экзосомах, проводилось на образцах крови больных раком яичников. В сыворотке крови пациенток с различными стадиями рака яичников, а также в крови здоровых женщин и женщин с доброкачественными опухолями яичников определяли уровень циркулирующих экзосом. Было показано, что в сыворотке крови больных раком яичников концентрация экзосом была выше, чем у больных с доброкачественными опухолями и в группе здоровых женщин. Также отмечено, что женщины с более распространенными стадиями болезни имели и более высокие уровни циркулирующих в крови экзосом. Главной целью исследования явилось доказательство того, что микро-РНК, которые гиперэкспрессированы в опухоли, определяются и в циркулирующих в крови экзосомах. Исследователям удалось выявить, что из 218 микро-РНК, определяемых в опухолевой ткани 50 больных, уровень 175 микро-РНК достоверно

не отличался от уровней микро-РНК в циркулирующих в крови экзосомах. Двенадцать микро-РНК определялись в более низких концентрациях в экзосомах, а концентрация 31 микро-РНК была выше в экзосомах по сравнению с опухолевой тканью. Эти микро-РНК не были выявлены в группе контроля и определялись в значительно более низких концентрациях в экзосомах при доброкачественных опухолях яичников. Авторы не уточняют количество больных, у которых отмечалось совпадение по определенным микро-РНК, однако указывают, что наибольшая корреляция между уровнями микро-РНК в опухолевой клетке и в экзосомах была отмечена для 8 микро-РНК: микро-РНК-21, микро-РНК-141, микро-РНК-200а, микро-РНК-200b, микро-РНК-200с, микро-РНК-203, микро-РНК-205, и микро-РНК-214 [34].

Авторы предложили использовать профиль экзосомальных микро-РНК для скрининга в выявлении бессимптомного рака яичников и в выявлении рецидива болезни. Несмотря на предварительный характер результатов исследования, данное сообщение дает надежду на выявление нового биомаркера при раке яичников.

Рак толстой кишки

В процессах канцерогенеза опухолей толстой кишки описано как усиление, так и подавление или полное прекращение экспрессии различных микро-РНК [35-38]. Schetter с коллегами выявили, что ряд микро-РНК (микро-РНК-106а, микро-РНК-181b и микро-

РНК-203) имеют более высокие показатели экспрессии в клетках рака толстой кишки в сравнении с неизменной слизистой оболочки толстой кишки. Но нельзя однозначно утверждать, что данные изменения были ответственны за развитие опухоли, а не были просто ассоциированными с опухолью [39].

В одном из исследований была изучена роль микро-РНК-143 и микро-РНК-21 в 11 образцах аденокарцином толстой кишки и неизменной слизистой оболочки толстой кишки от одних и тех же больных. Отмечено, что среди пациентов моложе 50 лет безотносительно к стадии заболевания чаще наблюдались более низкие показатели экспрессии микро-РНК-143. Тогда как для пациентов старше 50 лет и с более высокой степенью инвазии опухоли и метастазами в лимфоузлы были характерны более высокие уровни микро-РНК-21 [40]. С этого начались публикации большого количества работ, посвященных микро-РНК-21 при раке толстой кишки.

Ингибирование микро-РНК-21 приводит к снижению пролиферации клеток рака толстой кишки, что сопровождалось подавлением экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2. Интересно, что при аденомах также отмечена гиперэкспрессия микро-РНК-21 в сравнении с клетками прилегающей неизменной слизистой [41, 42]. С помощью ПЦР анализа определялся уровень экспрессии микро-РНК-21 в 60 образцах рака толстой кишки и 40 образцах нормальной ткани. Выявлено, что повышенный уровень экспрессии микро-РНК-21 в опухоли был ассоциирован с более низкими показателями общей выживаемости ($p=0,043$) [44]. Ранее в предклинических работах сообщалось, что более высокая экспрессия микро-РНК-21 была связана с такими признаками опухоли, как высокий потенциал инвазии, способность к интравазации и метастазированию [45]. Также выявлено, что при воздействии антисмысловых последовательностей микро-РНК-21, подавляющих ее функционирование, пролиферация в клеточных линиях рака толстой кишки с подавлением экспрессии p53 и в линиях, клетки которых экспрессируют мутантный тип p53, не изменялась. В клетках с диким типом p53 наблюдалось снижение пролиферации на 20% после трансфекции антисмысловых последовательностей микро-РНК-21 [44].

В другом исследовании авторы показали, что уровень экспрессии микро-РНК-21 в стромах опухоли повышается с увеличением стадии заболевания. Отмечено, что при высоких значениях микро-РНК-21 в стромах опухоли продолжительность жизни больных раком толстой кишки меньше. Исследователям удалось выделить микро-РНК-21 из парафиновых блоков тканей опухоли 187 больных раком толстой кишки 2 стадии (130 — ободочная кишка, 67 — прямая кишка). В течение 5 лет у 63 пациентов было зарегистрировано прогрессирование болезни. Отмечена статистически значимая обратная взаимосвязь между экспрессией микро-РНК-21 и временем до прогрессирования ($p<0,01$) среди больных раком ободочной кишки, но не раком прямой кишки. По данным многофакторного анализа, данное влияние экспрессии микро-РНК-21 на время до прогрессирования оказалось независимо от других клинических параметров (возраста, пола, общего числа лейкоцитов, статуса гена KRAS и микросателлитной нестабильности). Таким образом, авторам с помощью определения экспрессии микро-РНК-21 в стромах опухоли удалось выявить подгруппу пациентов со 2 стадией рака ободочной кишки, которые имели неблагоприятный прогноз течения болезни [43].

Таким образом, уровень микро-РНК-21 как в опухолевых клетках, так и в стромах опухоли можно рассматривать как потенциальный прогностический биомаркер, позволяющий определить неблагоприятный прогноз у пациентов с диссеминированным раком толстой кишки.

Другой интересной микро-РНК при раке толстой кишки является микро-РНК-10ба. Выявлено, что снижение уровня микро-РНК-10ба ассоциировано с более низкими показателями времени до прогрессирования и продолжительности жизни больных раком толстой кишки, а также и со стадией заболевания. Микро-РНК-10ба действует как опухолевый супрессор, поэтому обратно коррелирует с уровнем экспрессии онкогена E2F1. Снижение уровня микро-РНК-10ба ассоциировано с более короткой продолжительностью жизни [45]. Это наблюдение позволяет сделать вывод о возможном использовании определения микро-РНК-10ба в качестве прогностического маркера при раке толстой кишки.

Выявлено, что при различных мутациях генов в опухолевых клетках меняется и профиль экспрессии микро-РНК. Так для клеток рака толстой кишки с мутацией генов KRAS и/или BRAF характерно повышение экспрессии таких микро-РНК, как микро-РНК-31, микро-РНК-96, микро-РНК-135 [46]. Роль этих и других микро-РНК при раке толстой кишки представлена в таблице 2.

Кроме вышеописанных локализаций, интересные работы по определению профиля экспрессии микро-РНК в качестве прогностического маркера и маркера, предсказывающего ответ на лечение, проводятся и при других нозологиях. Например, при раке желудка сигнатура 7 микро-РНК может предсказывать общую выживаемость и время до прогрессирования [52]. Также низкий уровень микро-РНК-191 и высокий микро-РНК-193a ассоциированы со значительно более короткой выживаемостью при меланоме [53].

Большое клиническое значение отводится возможности прогнозирования ответа на специфическое лечение. Ряд микро-РНК коррелируют с негативным ответом на специфическое лечение. В различных опухолях экспрессия микро-РНК-21 является индикатором неблагоприятного прогноза [53, 54] и также ассоциирована с плохим ответом на адъювантную терапию при аденокарциномах [42]. Высокие

уровни микро-РНК-125b при раке молочной железы предсказывают отсутствие ответа клеточных линий опухоли при применении таксанов [56]. Аналогичные сообщения представлены и в отношении микро-РНК-21 при раке поджелудочной железы и чувствительностью опухоли к гемцитабину [57].

Эти находки подчеркивают важность этого альтернативного направления в изучении развития резистентности к различным препаратам.

Микро-РНК и лечение

Разработаны различные подходы к применению микро-РНК в терапии опухолей. Первый путь — комбинация стандартной терапии с препаратами, влияющими на экспрессию микро-РНК. К примеру, экспрессия микро-РНК-21 в гемцитабин-резистентных клетках рака поджелудочной железы может уменьшаться под действием аналогов куркумина, приводя к реактивации гена PTEN, являющегося опухолевым супрессором [58]. Также авторы отмечают повышение экспрессии микро-РНК-200c при обработке культуры гемцитабин-резистентных клеток аналогами куркумина, что, возможно, приводит к обратной эпителиально-мезенхимальной трансформации. Это, по мнению авторов, может сопровождаться возвра-

Таблица 2. Некоторые микро-РНК при раке толстой кишки

Ми-РНК	Экспрессия микро-РНК	Мишень — мРНК гена	Биологическое и клиническое значение	Ссылка
микро-РНК-21	Повышена	Bcl-2, TIMP, PDCD4	Ассоциировано с высокой стадией, N+, M1, низкой ОБ, клеточной пролиферацией, васкуляризацией опухоли	42, 44
Let-7	Снижена	RAS, c-мус	Повышение клеточной пролиферации	46
Let-7 g*	Повышена	TGFR-2, RAS, cyclin-D, cytochrome c	Повышение клеточной пролиферации и подавление апоптоза	47, 48
микро-РНК-125b	Повышена	VEFG, VEGFR, IGFR-1	Снижение клеточной пролиферации и ангиогенеза, но ассоциирована с резистентностью к терапии	49
микро-РНК-137	Повышена	TGF2I	Поддержание опухолевого фенотипа	49
микро-РНК-34a	Снижена	E2F, p53	Ингибирование клеточного роста	50
микро-РНК-106a	Снижена	E2F	Ассоциировано с более высокой стадией, снижением ВДП и ОБ	45, 51

*Let-7 g — представитель семейства микро-РНК let-7, ОБ — общая выживаемость, ВДП- время до прогрессирования.

щением чувствительности к гемцитабину [59]. Таким образом, комбинация стандартной терапии с препаратами, влияющими на экспрессию микро-РНК, может быть эффективной стратегией при лечении злокачественных опухолей.

Второе направление — применение антисмысловых последовательностей микро-РНК (анти-микро-РНК). Антисмысловая последовательность — короткая однонитевая последовательность нуклеотидов, комплементарная молекуле микро-РНК. После связывания с нуклеотидной последовательностью микро-РНК последняя не может распознавать свою мишень — мРНК, в результате чего возобновляется синтез белка с мРНК-мишени. Первое сообщение о терапевтическом применении антисмысловых микро-РНК появилось в начале 2008 года [60]. Анти-микро-РНК, конъюгированные с холестерином, обладают способностью ингибировать микро-РНК *in vivo* в организмах мышей. Введение таких антисмысловых олигонуклеотидов эффективно ингибирует зрелые микро-РНК в печени в течение 23 дней. Ингибирование микро-РНК-21 и микро-РНК-200b привело к увеличению чувствительности клеток холангиоцеллюлярного рака к гемцитабину, а снижение экспрессии микро-РНК-141 — к подавлению клеточного роста [61]. В другом исследовании введение антисмысловых последовательностей микро-РНК-16 (часто экспрессирована при различных опухолях) приводит к полному исчезновению микро-РНК-16 во всех тканях у мышей, за исключением головного мозга [62].

Третий путь применения микро-РНК в терапии опухолей — использование самих микро-РНК для подавления опухолевого роста. Scott с соавторами удалось снизить инвазию и миграцию клеток рака молочной железы с помощью микро-РНК-125 [63].

Четвертым путем воздействия на экспрессию микро-РНК может служить применение других эпигенетических механизмов — модификация гистонов или метилирование ДНК. Так, при раке яичников гипометилирование ДНК ответственно за гиперэкспрессию микро-РНК-21, микро-РНК-203 и микро-РНК-205 [29]. В будущем такие препараты, как ингибиторы деацетилазы гистонов и деметилирующие агенты, могут быть применены для восстановления экспрессии соответствующих микро-

РНК, что приведет к реверсии опухолевого фенотипа в фенотип нормальной клетки.

Таким образом, перед онкологами открывается большое перспективное направление в терапии онкологических заболеваний.

Перспективы и ограничение применения микро-РНК в онкологии

Доказана возможность первичной идентификации микро-РНК с помощью определения широкого спектра профиля экспрессии генов. Этот подход значительно упростился в результате внедрения таких новых методов, как микро-чипирование микро-РНК, высокоэффективное глубокое секвенирование и цитофлуориметрический анализ с сортировкой клеток на бусах [64, 65]. С помощью данных методов расширился спектр микро-РНК, выявляемых в опухолевых клетках. Таким образом, для расшифровки сложной сети взаимосвязей патогенетических путей в опухолевых клетках рекомендуется совместное определение профиля экспрессии генов микро-РНК и мРНК параллельно с изучением модели экспрессии транскрипционных факторов [67]. Тем не менее, среди различных методов генетической диагностики применение методов по определению сигнатур микро-РНК имеет ряд преимуществ над методами по определению профилей экспрессии традиционной мРНК, так как стабильность образцов с микро-РНК выше, чем мРНК [66].

Несмотря на все преимущества применения микро-РНК в клинической практике, в настоящий момент имеются следующие ограничения. Так, Vlenkiron с соавторами сообщили о низком соответствии результатов своих исследований по взаимоотношению экспрессии микро-РНК и цитоморфологических факторов с результатами предшествующих исследований [17]. Такие различия обычно обусловлены особенностями опухолевого материала или методов подготовки препарата, дизайном эксперимента и/или анализом данных [68]. Кроме этого, использование различных методов для нормализации данных может объяснять некоторую вариабельность в результатах различных исследований [69]. Другим объяснением таких несоответствий между исследовательскими группами может являть-

ся возможность быстрого изменения уровня микро-РНК при стрессе и гипоксии [70, 71], так как время взятия и транспортировки материала могут влиять на уровень микро-РНК.

Использование микро-РНК в качестве биомаркера, который способен предсказывать риск развития рака, является еще более значимым, так как в настоящее время таких известных маркеров очень мало. Некоторые исследователи сообщили, что уровень экспрессии некоторых микро-РНК может отличаться между представителями различных этнических групп и при различных опухолях [72]. Поэтому рекомендуется валидировать, полученные данные об экспрессии микро-РНК на больных со сходными характеристиками.

Тем не менее, результаты недавних исследований вселяют оптимизм. И в настоящее время первичной целью является всесторонняя валидация полученных результатов и унификация методов выделения микро-РНК, что позволит внедрить анализ микро-РНК в диагностику и лечение онкологических заболеваний.

Литература

1. Ambros V., Bartel B., Bartel D.P. et al. A uniform system for microRNA annotation. *RNA*. — 2003, 9: 277-279.
2. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J.L. et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. — 2004, 14, 1902-1910.
3. Kim Y.K., Kim V.N. Processing of intronic microRNAs, *EMBO J*. — 2007, 26, 775-783.
4. Kutter C., Svoboda P. Meeting report: miRNA, siRNA, piRNA. *Knowns of the unknown. RNA Biology*; October/November/December. — 2008, 5:4, 181-188.
5. <http://www.mirbase.org>
6. Hatfield S., Ruohola-Baker H. MicroRNA and stem cell function. *Cell Tissue Res*. — 2008, 331, 57-66.
7. Wu L., Fan J., Belasco J.G. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006, 103, 4034-4039.
8. Lujambio A., Calin G.A., Villanueva A. et al. A micro RNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* — 2008, 105, 13556-13561.
9. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* — 2002, 99, 15524-15529.
10. Lu J., Getz G., Miska E.A. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. — 2005, 435, 834-838.
11. Volinia S., Calin G.A., Liu C.G. et al. A micro RNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* — 2006, 103, 2257-2261.
12. Rosenfeld N., Aharonov R., Meiri E. et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat. Biotechnol.* — 2008, 26, 462-469.
13. Mitra R., Bandyopadhyay S., Maulik U., Zhang M.Q. et al. SFSS Class: an integrated approach for miRNA based tumor classification. *BMC Bioinform.* — 2010, 11 (Suppl.1), S22.
14. Bandyopadhyay S., Mitra R., Maulik U., Zhang M.Q. et al. Development of the human cancer microRNA network. *Silence*. — 2010, 1, 6.
15. O'Day, E. and Lal, A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Res*. — 2010, 12, 201
16. Sotiropoulos C. and Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* — 2009, 360, 790-800.
17. Blenkinson C., Goldstein L.D., Thorne N.P. et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol*. — 2007, 8, R214.
18. Mattie M.D., Benz C.C., Bowers J. et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. *Mol. Cancer*. — 2006, 5, 24.
19. Lowery A.J., Miller N., Devaney A. et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer. *Breast Cancer Res*. — 2009, 11, R27.
20. Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*. — 2005, 65, 7065-7070.
21. Park S.M., Gaur A.B., Lengyel E. et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev*. — 2008, 22, 894-907.
22. Baffa R., Fassan M., Volinia S. et al. MicroRNA expression profiling of human metastatic cancers identifies cancer gene targets. *J. Pathol.* — 2009, 219, 214-221.
23. Uhlmann S., Zhang J.D., Schwäger A. et al. miR-200bc/429 cluster targets PLC gamma1 and differentially regulates proliferation and EGF-driven invasion than miR-200a/141 in breast cancer. *Oncogene*. — 2010, 29, 4297-4306.
24. Sachdeva M. and Mo Y.Y. miR-145-mediated suppression of cell growth, invasion and metastasis. *Am. J. Transl. Res*. — 2010, 2, 170-180.
25. Sempere L.F., Christensen M., Silahatoglu A. et al. Altered microRNA expression confined to specific epithelial cell

- subpopulations in breast cancer. *Cancer Res.* — 2007, 67, 11612-11620.
26. Spizzo R., Nicoloso M. S., Lupini L. et al. miR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor- α in human breast cancer cells. *Cell Death Differ.* — 2010, 17, 246-254.
 27. Sachdeva M. and Mo Y.Y. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res.* — 2010, 70, 378-387.
 28. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell.* — 2007, 131, 1109-1123.
 29. Iorio M.V., Visone R., Di Leva G. et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res Sep.* 15. — 2007; 67 (18): 8699-707.
 30. Hu X., Macdonald D.M., Huettner P.C. et al. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol Sep.* — 2009; 114 (3):457-64.
 31. Yang H., Kong W., He L. et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res.* — 2008; 68: 425-33.
 32. Shih K.K., Qin L.X., Tanner E. J. et al. A microRNA survival signature (MiSS) for advanced ovarian cancer, *Gynecol Oncol.* 121 (2011) 444-450.
 33. Mathivanan S., Ji H., Simpson R. J. et al. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. *Journal of Proteomics.* 73 (2010), 1907-1920.
 34. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gyn Oncol.* — 2008; 110: 13-21.
 35. Aslam M.I., Taylor K., Pringle J.H., Jameson J.S.. MicroRNAs are novel biomarkers of colorectal cancer. *Br J Surg.* — 2009; 96: 702-10.
 36. Slaby O., Svoboda M., Fabian P. et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology.* — 2007; 72: 397-402.
 37. Faber C., Kirchner T., Hlubek F. The impact of microRNAs on colorectal cancer. *Virchows Arch.* — 2009; 454: 359-67.
 38. Tang J.T., Fang J.Y. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. *Mini Rev Med Chem.* — 2009; 9: 921-6.
 39. Schetter A. J., Harris C. C. Plasma microRNAs: a potential biomarker for colorectal cancer? *Gut.* — 2009; 58: 1318-9.
 40. Biscaglia G., Panza A., Gentile A. M. et al. Role of microRNA in the pathogenesis of colorectal cancer: possible involvement of miRNA-143 and miRNA-21. *Abstracts/Digestive and Liver Disease 41S (2009), S1 — S167.*
 41. Rossi S., Kopetz S., Davuluri R. et al. MicroRNAs, ultraconserved genes and colorectal cancers. *Int J Biochem Cell Biol.* — 2010 Aug; 42 (8):1291-7
 42. Schetter A. J., Leung S. Y., Sohn J. J. et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *Jama.* — 2008; 299: 425-36.
 43. Nielsen B. S., Jorgensen S., Fog J. et al. MicroRNA-21 is expressed in stroma of colorectal cancers and high levels identified by image analysis predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *EJC supplements* 8, no. 5 (2010) 5-81.
 44. Slaby O., Hrstka R., Sobkova K. et al. Knockdown of oncogenic microRNA-21 displays cytotoxicity in p53 wild-type colon cancer cells. 07 July 2008 abs. 306, p.78.
 45. Slaby O., Svoboda M., Fabian P. et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology.* — 2007; 72: 397-402.
 46. Akao Y., Nakagawa Y., Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull.* — 2006; 29: 903-6.
 47. Xi Y., Shalgi R., Fodstad O., Pilpel Y., Ju J. Differentially regulated micro-RNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer. *Clin Cancer Res.* — 2006; 12: 2014-24.
 48. Nakajima G., Hayashi K., Xi Y. et al. Non-coding MicroRNAs hsa-let-7 g and hsa-miR-181b are associated with chemoresponse to S-1 in colon cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* — 2006; 3: 317-24.
 49. Svoboda M., Izakovicova Holla L., Sefr R. et al. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol.* — 2008; 33: 541-7.
 50. Tazawa H., Tsuchiya N., Izumiya M., Nakagama H. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2007; 104: 15472-7.
 51. Diaz R., Silva J., Garcia J.M. et al. Deregulated expression of miR-106a predicts survival in human colon cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer.* — 2008; 47: 794-802.
 52. Li X., Zhang Y., Zhang Y. et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut.* — 2010, 59, 579-585.
 53. Caramuta S., Egyházi S., Rodolfo M. et al. MicroRNA expression profiles associated with mutational status and survival in malignant melanoma. *J. Invest. Dermatol.* — 2010, 130, 2062-2070.

54. Rossi S., Shimizu M., Barbarotto E. et al. microRNA fingerprinting of CLL patients with chromosome 17p deletion identify a miR-21 score that stratifies early survival. *Blood*. — 2010, 116, 945-952
55. Dillhoff M., Liu J., Frankel W., Croce C. et al. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival. *J. Gastrointest. Surg.* — 2008, 12, 2171-2176.
56. Zhou M., Liu Z., Zhao Y. et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer1 (Bak1) expression. *J. Biol. Chem.* — 2010, 285, 21496-21507.
57. Giovannetti E., Funel N., Peters G. J. et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res.* — 2010, 70, 4528-4538.
58. Ali A., Ahmad A., Banerjee S. et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res.* — 2010, 70, 3606.
59. Yu J., Ohuchida K., Mizumoto K. et al. MicroRNA, hsa-miR-200c, is an independent prognostic factor in pancreatic cancer and its upregulation inhibits pancreatic cancer invasion but increases cell proliferation. *Mol. Cancer.* — 2010, 9, 169.
60. Elmén J., Lindow M., Schütz S., et al. LNA mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature.* — 2008; 452: 896-9.
61. Meng F., Henson R., Lang M. et al. Involvement of human microRNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology.* — 2006; 130: 2113.
62. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature.* — 2005, 438: 685-689.
63. Scott G. K., Goga A., Bhaumik D. et al. Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125 or miR-125b. *J Biol Chem.* — 2007; 282: 1479.
64. Liu C. G., Calin G. A., Meloon B. et al. An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc. Natl.Acad. Sci. U. S.A.* — 2004, 101, 9740-9744.
65. Margulies M., Egholm M., Altman W. E. et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* — 2005, 437, 376-380.
66. Jung M., Schaefer A., Steiner I. et al. Robust microRNA stability in degraded RNA preparations from human tissue and cell samples. *Clin. Chem.* — 2010, 56, 998-1006.
67. Chan E., Vez Prado D. E. and Weidhaas J. B. Cancer microRNAs: From subtype profiling to predictors of response to therapy. *Trends in Molecular Medicine.* Volume 17, Issue 5, 235-243, 28 February. — 2011.
68. Xu J. Z. and Wong C. W. Hunting for robust gene signature from cancer profiling data: sources of variability, different interpretations, and recent methodological developments. *Cancer Lett.* — 2010, 296, 9-16.
69. Peltier H. J. and Latham G. J. Normalization of microRNA expression levels in quantitative RT-PCR assays: identification of suitable reference RNA targets in normal and cancerous human solid tissues. *RNA.* — 2008, 14, 844-852.
70. Marsit C. J., Eddy K. and Kelsey K. T. MicroRNA responses to cellular stress. *Cancer Res.* — 2006, 66, 10843-10848.
71. Kulshreshtha R., Ferracin M., Wojcik S. E. et al. A microRNA signature of hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* — 2007, 27, 1859-1867.
72. Yazici H., Terry M. B., Cho Y. H. et al. Investigation of the miR16-1 (C > T) +7 substitution in even different types of cancer from three ethnic groups. *Journal of Oncology.* Volume 2009, Article ID 827532, 4 p.

Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей

КОПП МИХАИЛ ВАЛЕРИЕВИЧ, КОРОЛЕВА ИРИНА АЛЬБЕРТОВНА

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Иммуногистохимическое исследование является ключевым в дифференциальном диагнозе GIST и других мезенхимальных опухолей. Главным иммуногистохимическим маркером GIST является CD117 (c-Kit), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. При планировании лечения GIST необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга-онколога, морфолога, онколога-химиотерапевта и рентгенолога. Хирургический метод лечения остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. На прогноз прогрессирования GIST влияет размер опухоли, митотический индекс, локализация опухоли и мутационный статус опухоли. Основной препарат для терапии диссеминированного GIST – иматиниб – является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ c-Kit, PDGFR, Abl, Bcr-Abl. Иматиниб применяется в дозе 400 мг/сутки и позволяет добиться клинического улучшения (частичный ответ + стабилизация) у 90% больных. Иматиниб в послеоперационной (адьювантной) терапии в течение года достоверно увеличил безрецидивную выживаемость пациентов до 98%. Согласно рекомендациям ESMO 2012 года больным группы высокого риска необходимо проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет. Неоадьювантная терапия иматинибом приводит к уменьшению опухолевой массы, повышению резектабельности и частоты выполнения органосохранных операций. При прогрессировании GIST на фоне терапии иматинибом доза последнего может быть удвоена или назначен препарат второй линии – сунитиниб (ингибитор тирозинкиназы VEGFR, PDGFR, KIT, Flt3). Сунитиниб принимают по 50 мг/сутки, независимо от приема пищи в течение 4 недель ежедневно с интервалом в 2 недели. У иматиниб-резистентных больных при терапии сунитинибом клиническое улучшение было достигнуто у 24,2% пациентов. При рентгенологической оценке ответа GIST на терапию необходимо учитывать не только размеры, но и плотность и структуру опухоли. В настоящее время проводятся клинические исследования II фазы по изучению новых таргетных препаратов для терапии GIST.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, группы риска, иматиниб, сунитиниб.

Контактная информация:

М. В. Копп, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» mvkopp@mail.ru

И. А. Королева, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» korolevaia_samara@mail.ru

Получение новых данных о злокачественных опухолях приводит к выделению новых групп опухолей, требующих особых методов лечения. Несомненно, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) являются именно такой группой. До выделения данной группы эти опухоли диагностировали как лейомиомы или лейо-

миосаркомы. За очень короткий промежуток времени в изучении гастроинтестинальных стромальных опухолей пройден большой путь от выделения данной группы злокачественных новообразований в 1983 году до внедрения в клиническую практику таргетного препарата иматиниба (Гливек) в 2000 году. Именно для GIST оказался насущной необходимостью

мультидисциплинарный подход. В «команду GIST» входят хирург-онколог, морфолог, онколог-химиотерапевт и рентгенолог.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют, по разным данным, от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и принадлежат к наиболее часто встречаемым мезенхимальным опухолям данной локализации [1, 2, 3]. В год в мире диагностируется 15 случаев GIST на миллион населения. Эти опухоли встречаются в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто поражают желудок (60-70%), тонкую кишку (25-35%), реже встречаются опухоли прямой, толстой кишки и пищевода, описаны опухоли забрюшинного пространства, сальника, брыжейки [4]. Риск заболевания увеличивается после 40 лет, средний возраст в момент выявления опухоли составляет 55-60 лет. Клиническая картина гастроинтестинальных стромальных опухолей не имеет специфических симптомов. В связи с тем, что опухоль локализуется в подслизистом слое, обычно гистологическая верификация диагноза происходит после хирургического вмешательства. С помощью эндоскопических методов гистологический диагноз удается установить лишь в 50% случаев.

Опухоли небольших размеров обычно являются случайными находками при проведении эндоскопического, ультразвукового исследования или при лапаротомии по иным причинам. При поведении эндоскопического исследования и обнаружении подслизистых опухолей желудка небольшого размера большую диагностическую ценность имеет метод эндосонографии. В ходе эндосонографического исследования выявляются пять слоев стенки желудка: собственно слизистый слой, мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой, мышечный (гипоэхогенный) слой, серозная оболочка (Рис. 1). Характерной картиной GIST является гипоэхогенное гомогенное образование, расположенное в четвертом (мышечном) слое по данным эндосонографии (Рис. 2). Около 50% подслизистых опухолей желудка локализуется в мышечном слое, из них 80% являются GIST [5]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую чувствительность (90%) и специфичность (75-90%) эндосоногра-

фии, окончательный диагноз может быть поставлен только после морфологического подтверждения GIST [6].

GIST может быть выявлен при проведении экстренных операций, связанных с перфорацией органа, кровотечением, непроходимостью. В наиболее крупное исследование M. Mittinen et al. были включены 1765 больных с GIST желудка и 906 больных с GIST тонкой кишки. В момент выявления заболевания наиболее частым симптомом было кровотечение, оно было диагностировано у 56% больных с GIST желудка и у 41% больных с GIST тонкой кишки. Спонтанный разрыв опухоли чаще встречался у больных с GIST тонкой кишки, чем у больных с GIST желудка (7% и 2% соответственно), также чаще у больных GIST тонкой кишки отмечалась непроходимость (8% и 1% соответственно) [7, 8]. Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что часть больных с GIST будет прооперирована по экстренным показаниям хирургами общего профиля. На момент диагностирования заболевания у 15-50% больных уже имеются метастазы, но характерной чертой GIST является то, что метастатический процесс обычно ограничен пределами брюшной полости. Наиболее часто встречаются метастазы в печень (65%) и поражение брюшины (21%) [4].

Термин GIST впервые был предложен в 1983 г. Mazur M. и Clark H. для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим и ультраструктурным характеристикам от опухолей с истинной нейрогенной и гладкомышечной дифференцировкой [2]. GIST необходимо дифференцировать от других опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения: лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы. Существенный вклад в уточнение классификации и понимание патогенеза GIST внесли исследования, в результате которых был выделен основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, — гиперэкспрессия клетками GIST тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-Kit (CD117) и его гиперактивация [3, 9, 10]. В настоящее время считается, что GIST развивается из интерстициальных клеток Кахала или их предшественников. Интерстициальные

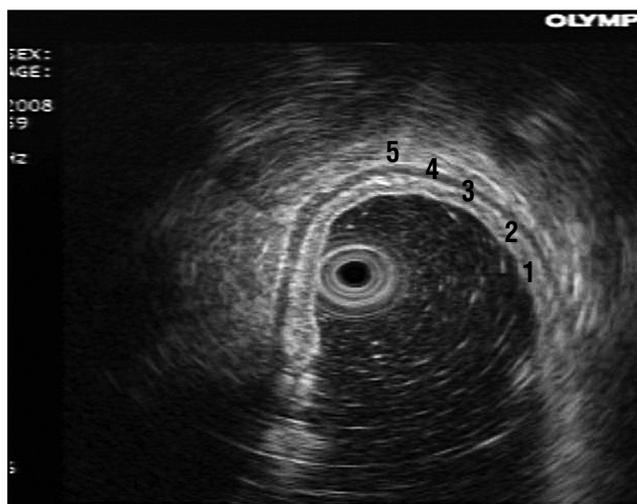


Рис.1. Эндосонограмма неизменной стенки желудка.

- 1 – собственно слизистый слой,
- 2 – мышечная пластинка слизистой оболочки,
- 3 – подслизистый слой,
- 4 – мышечный слой (гипоэхогенный),
- 5 – серозная оболочка.

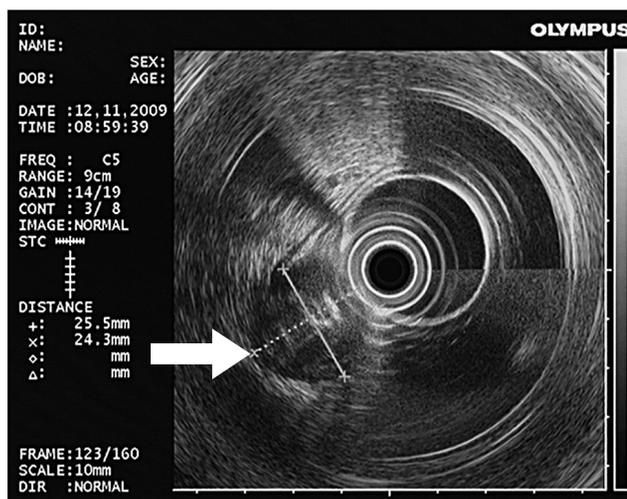


Рис.2. Эндосонограмма GIST желудка.

Гипоэхогенное образование 25,5 см x 24,3 см находится в мышечном слое стенки желудка (наблюдение эндоскопического отделения ГБУЗ СОКОД).

клетки Кахала образуют сеть в мышечной стенке желудочно-кишечного тракта и регулируют его автономную перистальтическую активность, т.е. являются пейсмекерными клетками, обеспечивающими связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями. В норме c-Kit-тирозинкиназный рецептор активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом — фактором роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF). В результате активации c-Kit рецептора запускается сигнальный каскад химических реакций, в результате которых из мезенхимальных клеток-предшественников развиваются интерстициальные клетки Кахала [11]. В патогенезе GIST ключевую роль играет лиганднезависимая активация рецептора c-Kit, вызывающая передачу сигнала в клетке преимущественно по сигнальным путям RAS/MAPK и PI3K/AKT.

При морфологическом исследовании выделяют веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20-25%) и смешанный (10%) варианты GIST. Злокачественный потенциал GIST варьирует от практически доброкачественных опухолей (70%) до агрессивных сарком, однако сегодня принято считать все GIST злокаче-

ственными опухолями. В ряде случаев даже после проведения радикальной операции сохраняется высокий риск рецидива опухоли и последующего развития метастазов.

Специалист-морфолог является ключевой фигурой в диагностике GIST. Очевидно, что диагноз GIST может быть поставлен только в хорошо оснащенной лаборатории и проведение иммуногистохимического исследования является необходимым при всех мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта и забрюшинного пространства. Иммуногистохимическое исследование является ключевым в дифференцировке GIST и других мезенхимальных опухолей. Главным иммуногистохимическим маркером GIST является CD117 (c-Kit), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. Кроме этого, иммуногистохимическими маркерами GIST, позволяющими дифференцировать данную опухоль от других опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения, являются CD34-антиген (положительный в 60-70% случаев), гладкомышечный актин (положительный в 30-40% случаев), S-100 протеин и десмин. В настоящее время выявлен новый маркер GIST — DOG1 (Discovered on GIST), который определяется в 98% случаев

GIST, в том числе при отрицательной реакции на с-Kit, функция этого белка неизвестна [12].

Говоря о генетическом статусе GIST, мы имеем в виду статус генов, кодирующих с-Kit и PDGFR α . Ген, кодирующий белок с-Kit (CD117, рецептор фактора роста стволовых клеток), расположен в четвертой хромосоме человека. Ген, кодирующий белок PDGFR α (рецептор тромбоцитарного фактора роста), также расположен на четвертой хромосоме человека. У 92-95% пациентов с GIST выявляется мутация гена с-Kit и/или PDGFR α , которая, меняя свойства рецепторов с-Kit и/или PDGFR α , меняет и свойства опухоли. Наиболее часто (до 92% случаев) происходит мутация гена с-Kit [13], которая может наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора. В 3-5% случаев обнаруживается мутация гена, кодирующего рецептор PDGFR α . По данным разных авторов, от 5 до 10% GIST содержат гены с-Kit и PDGFR α «дикого» типа. Мутационный статус этих генов коррелирует с морфологическими особенностями опухоли. Так, для веретенноклеточного типа GIST характерны мутации гена с-Kit в 11 и 9 экзонах, причем мутации с-Kit встречаются почти исключительно в опухолях тонкой кишки. Для эпителиоидного типа характерны мутации гена PDGFR α , мутации гена PDGFR α характерны и для опухолей желудка.

Выявление мутации с-Kit имеет прогностическое значение для определения чувстви-

тельности к иматинибу и сунитинибу (Таблица 1). Наиболее часто (в 60-70%) выявляется мутация гена с-Kit в 11-м экзоне, при такой мутации чувствительность GIST к иматинибу максимальна. При мутации в 9-м экзоне (до 13%) наблюдается первичная резистентность к иматинибу. Мутации в 13-м и 17-ом экзонах встречаются менее чем в 1% случаев, опухоли при этом типе мутации и «диком» типе с-Kit практически не отвечают на терапию иматинибом. Мутации гена PDGFR α , как было отмечено ранее, встречаются значительно реже: наиболее часто в 18-ом экзоне (5%) и в 12-ом экзоне (1,5%). Последний вариант ассоциируется с наибольшей чувствительностью к иматинибу. Чувствительность к таргетному препарату второй линии — сунитинибу также зависит от мутации гена с-Kit. Сунитиниб более эффективен при «диком» типе гена с-Kit или мутации в 9-м экзоне и менее эффективен при мутации гена с-Kit в 11-м экзоне [14].

Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Однако даже при локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, а при местнораспространенном заболевании (т.е. при вовлечении окружающих органов и тканей) достигает 90%. При рецидивах опухолевый процесс в основном локализован интраабдоминально. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65%. Прогноз зависит от митотической ак-

Таблица 1. Значение мутационного статуса GIST для чувствительности к лекарственной терапии (Blay J.Y. Cancer Treatment Rev., 2011)

Мутации	Чувствительность к Иматинибу	Чувствительность к Сунитинибу
С-KIT (характерны для GIST тонкой кишки) в 11 экзоне (60-70%) в 9 экзоне (13%) в 13 экзоне (<1%) в 17 экзоне (<1%) «Дикий» тип	Высокая Ниже, чем 11 экзон Умеренная Умеренная Ниже, чем при С-KIT 11 экзон	Ниже, чем 9 экзон Высокая Умеренная Низкая Ниже, чем при С-KIT 9 экзон
PDGFRα (характерны для GIST желудка) в 12 экзоне (1,5%) в 14 экзоне в 18 экзоне (5%)	Высокая Высокая Низкая	Низкая – Низкая

тивности опухоли, размеров первичного образования и его локализации. Последние исследования также выявляют корреляцию между характером мутации c-Kit и безрецидивной выживаемостью больных [13].

Морфологическое исследование, кроме установления диагноза GIST, позволяет оценить и степень риска рецидива или метастазирования опухоли. При определении степени риска учитывают размер опухоли, митотический индекс, а ряд авторов еще и локализацию опухоли. По классификации NIH, основанной на результатах согласительной конференции 2001 г., риск агрессивного течения GIST оценивается в зависимости от размера опухоли в наибольшем измерении и митотического индекса (МИ) [15]. Митотический индекс определяется на площади 5 мм², что составляет 50 полей зрения при большом (40х) увеличении (50 HPF). Митотический индекс классифицируется как низкий при 0-5 митозах, промежуточный — 6-10 митозов и высокий при более 10 митозов. Размер опухоли оценивается по следующей градации: до 2 см, 2-5 см, 5-10 см, более 10 см. Классификация NIH в большей степени основана на мнении экспертов, а не на доказательных данных, но последующие работы подтвердили ее прогностическую ценность. В работе M. Miettinen было показано, что, кроме размера опухоли и митотического индекса, на прогноз влияет локализация первичной опухоли и у больных с GIST кишки прогноз хуже, чем у больных с GIST желудка [16]. В работе J.S. Gold et al. была представлена номограмма, по которой по митотическому индексу, размеру опухоли и ее локализации можно вычислить вероятность рецидива через 2 и 6 лет после радикальной резекции (Рис. 3) [17].

Говоря о других факторах прогноза, которые не вошли в классификацию NIH, следует, прежде всего, назвать разрыв опухоли (как спонтанный, так и полученный во время операции), который, по-видимому, ухудшает прогноз заболевания [18]. I. Hassan et al. показали, что прогноз у пациентов с клиническими симптомами заболевания в момент постановки диагноза был хуже, чем при бессимптомном течении [19]. В ряде исследований было выявлено влияние гистологического типа на 5-летнюю безрецидивную выживаемость, которая

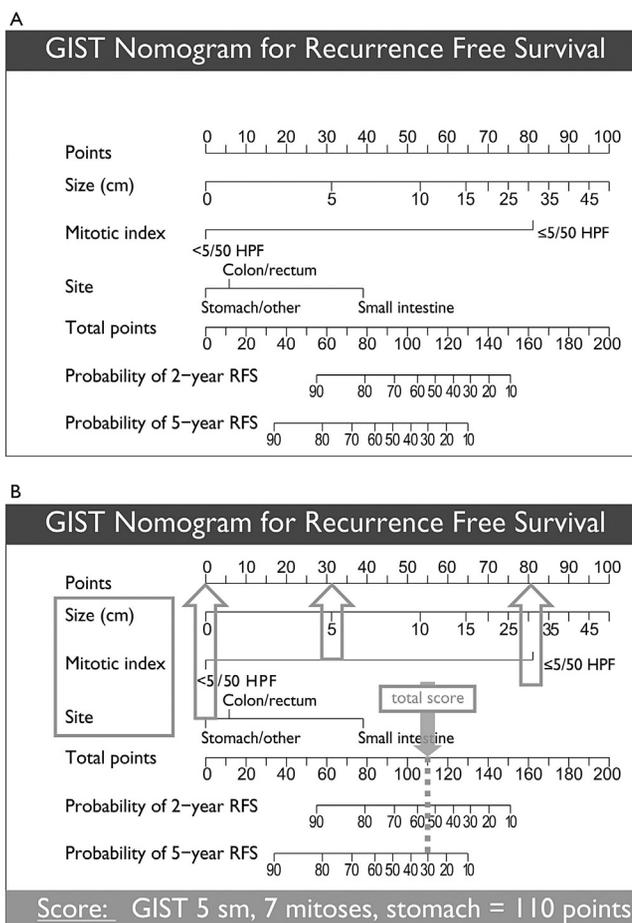


Рис. 3. Номограмма для определения вероятности 2-летней и 5-летней безрецидивной выживаемости после радикального удаления GIST.

A – номограмма.

B – пример. GIST желудка размером 5 см, число митозов – 7/50 HPF. Проводим вертикальную линию вверх от каждой из трех шкал (размер, митотический индекс, локализация), получаем число баллов на верхней шкале «Points», суммируем эти баллы. В данном случае число баллов 110 (размер – 30 баллов, митотический индекс – 80 баллов, локализация – 0 баллов). Затем на шкале «Totalpoints» находим соответствующую точку (в данном случае – 110) и проводим вертикальную линию вниз до пресечения со шкалами выживаемости, получаем вероятность 2-летней безрецидивной выживаемости – 55% и вероятность 5-летней безрецидивной выживаемости – 30%.

(Цитируется по: Gold J., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* – 2009; 10 (11): 1045-52.)

в исследовании S. Singler et al. (n=48) составила при смешанном типе 23%, эпителиоидном типе — 33% и веретенчатом — 61% (p=0,002) [20].

Крупные когортные исследования были проведены Институтом патоморфологии армии США. Проведено долгосрочное наблюдение 1074 больных GIST желудка, из которых 511 (48%) не имели никаких проявлений заболевания (медиана наблюдения 14,1 года) [7]. У больных с опухолями < 2 см и МИ<5 летальных исходов, связанных с опухолью, не было. При размере опухоли 2-10 см и МИ<5 частота летальных исходов составила 2%, а при размере опухоли > 10 см и МИ>5 уже 86%. Были получены данные долгосрочного наблюдения 629 больных GIST тонкой кишки, из которых 214 (34%) не имели клинических проявлений опухоли (медиана наблюдения 15,5 года) [8]. Смертность при GIST тонкой кишки была значительно выше, чем при GIST желудка. У больных с опухолью < 2 см и МИ<5 прогрессирования опухоли после операции не отмечалось, но у больных с опухолью 2-5 см МИ<5 прогрессирование отмечено у 4%; и при размере опухоли 5-10 см и МИ<5 частота прогрессирования составила 24% (при GIST желудка — 3%). При размере опухоли > 10 см и МИ<5 частота прогрессирования составила 52% (при GIST желудка — 11%), а при размере опухоли 2-5 см и МИ>5 отмечена частота прогрессирования 73% (GIST желудка — 16%). Эти крупные исследования показали необходимость учитывать локализацию опухоли при оценке прогноза течения заболевания (Таблица 2) [7, 8, 21].

Тип мутации генов c-Kit и PDGFR α тоже может оказать влияние на исход заболевания. Kim et al. обнаружили, что наличие мутации c-Kit независимо от наличия других факторов ухудшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость [22]. J. Lasota et al. показали, что наличие гомозиготных мутаций в 11-м экзоне c-Kit связано с плохим прогнозом: метастазирование и летальные исходы отмечены у 85% больных [23]. При GIST желудка с мутациями в 13-ом экзоне c-Kit течение опухоли было более агрессивным; напротив, при мутации в 18-ом экзоне PDGFR α отмечался низкий метастатический потенциал [24, 25].

Принципы хирургического лечения GIST сформулированы достаточно давно. В руководстве National Comprehensive Cancer

Network подчеркивается, что опухолевые очаги при GIST могут быть мягкими и легко травмируемыми, в связи с чем биопсия нежелательна, т.к. может вызвать кровотечение и увеличить риск диссеминации опухоли [4]. Большинство морфологов не ставят точный диагноз GIST на основании материала, полученного при аспирационной биопсии. Но даже материал, полученный при обычной открытой биопсии, может оказаться неинформативным, если его большая часть представлена зоной некроза или кровоизлияния. Несомненно, изучение послеоперационного материала является лучшим путем для постановки диагноза GIST.

Главными, необходимыми принципами хирургического лечения GIST являются выполнение полного удаления опухоли, сохранение целостности псевдокапсулы опухоли и достижение отсутствия опухолевых клеток по линии резекции. Тщательная и бережная ревизия брюшной полости с целью выявления метастазов является обязательным компонентом хирургического вмешательства. Хирург должен минимально травмировать опухоль для предотвращения ее диссеминации. Для GIST характерным является рост без инвазии окружающих органов. При проведении компьютерной томографии, несмотря на устрашающий вид опухоли, обычно можно проследить границу между опухолью и соседним органом. Отсюда становится понятным нецелесообразность расширенных операций, которые не приносят очевидной пользы. В профилактической лимфаденэктомии обычно также нет необходимости, потому что GIST редко метастазирует в лимфатические узлы [26].

Для GIST больших размеров (более 10 см) не определено значение отсутствия микрометастазов по линии резекции [27]. На сегодняшний день не существует доказательств, что пациент после полного удаления всех опухолевых образований при выявлении микрометастазов по линии резекции нуждается в повторной операции. В данной ситуации тактика должна быть обсуждена мультидисциплинарной группой. Необходимо оценить риск и пользу от повторной операции и должна быть выбрана тактика: повторная операция, наблюдение или адъювантная таргетная терапия [28].

Все чаще проводятся резекции GIST с использованием лапароскопического доступа. При этом

применяются те же принципы, что и при лапаротомии: полное удаление всех видимых очагов, избегание разрыва опухоли [29]. Однако данные некоторых исследований показали, что лапароскопическая или видеоассистированная операция при GIST все же связаны с риском диссеминации. Y. Novitsky et al. выполнили 50 лапароскопических резекций желудка по поводу GIST (размер опухоли—1,0-8,5 см, в среднем—4,4 см); у всех больных не было обнаружено опухолевых клеток по линии резекции. Через 36 месяцев у 46 (92%) больных не было признаков заболевания. Из оставшихся 4 больных 2 умерли от прогрессирования опухоли, у 1 больного были выявлены метастазы, но он умер по иной причине, 1 пациент получал лечение по поводу диссеминации GIST [30].

Отдаленные результаты хирургического лечения GIST являются удовлетворительными по сравнению с другими саркомами брюшной полости. С 1983 по 1997 год в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center были прооперированы 200 больных с GIST, диагноз был поставлен на основе гистологических данных и клинического течения. Из 93 больных, у которых была выявлена первичная опухоль без отдаленных метастазов, удалось выполнить радикальную резекцию первичной опухоли 80 (86%) больным. В этой группе из 80 больных 5-летняя выживаемость составила 54%, медиана выживаемости — 66 месяцев [31]. Важнейшей задачей является наблюдение за больными после выполнения радикальной операции. Оптимальным считается выполнение компьютерной томографии брюшной полости и полости таза каждые 3-6 месяцев, однако у больных с минимальным риском рецидива компьютерная томография может выполняться реже [4].

В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного/неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10-20 мес. [27, 31-33]. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости больных. По данным S. Mudan et al., медиана выживаемости больных после повторной операции составила всего лишь 15 месяцев [34].

GIST является опухолью, устойчивой к действию обычных цитостатических агентов, что объясняется высокой экспрессией

R-гликопротеина (белка MDR1) опухолевыми клетками. Интерпретируя данные клинических исследований, посвященных изучению эффективности химиотерапии при лейомиосаркомах желудочно-кишечного тракта в «эру до открытия GIST», можно предположить, что активность цитотоксических агентов при GIST колеблется от 0% до 15%, составляя в среднем 5% [35-37].

Основной препарат для терапии диссеминированного GIST — иматиниб (Гливек), который является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-Kit, PDGFR α) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-Kit, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки.

Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 году, произвели переворот в терапии GIST. В первом исследовании изучались дозовые режимы иматиниба 400-1000 мг/сутки у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе у 35 больных с GIST [38]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) из 35 пациентов с GIST. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных. При минимальном времени наблюдения (10 месяцев) частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51%) и 11 (31%) больных [38, 39].

Максимальной переносимой дозой (МПД) была признана доза 800 мг/сутки, но оставалось неясным, есть ли преимущество у данного дозового режима с точки зрения его эффективности в сравнении с минимальной дозой препарата 400 мг/сутки. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. Преобладала негематологическая токсичность II-III степени, выражающаяся в виде периорбитальных (40%) и периферических отеков (37%), кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноте/рвоте (25%). Негематологическая дозолимитирующая токсичность не регистрировалась у пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сутки. Все токсические явления легко контролировались, и в целом препарат обладал хорошей переносимостью.

симостью. В ходе исследования были сделаны интересные наблюдения. У 2 больных с прогрессированием заболевания через 4 месяца и 5 месяцев после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг/сутки и были зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

Исследования S0033 и EORTC 62005 представляли собой 2 многоцентровых рандомизированных исследования III фазы, в которых проводилось сравнение приема иматиниба в стандартной дозе (400 мг в сутки) с приемом иматиниба в высокой дозе (800 мг в сутки) у пациентов с распространенными GIST. При этом в случае прогрессирования на стандартной дозе допускался переход в группу высокой дозы. Согласно первоначальному отчету по исследованию EORTC 62005, можно было сделать вывод о том, что применение иматиниба в высоких дозах увеличивало продолжительность жизни без прогрессирования по сравнению со стандартной дозой. Однако при долгосрочном наблюдении (медиана — 40 месяцев) продолжительность жизни без прогрессирования на 2 уровнях доз оказалась схожей. Более того, в исследовании S0033 не было обнаружено никакой значимой разницы в исходах между 2 уровнями доз иматиниба. Общая продолжительность жизни для 2 доз была идентичной. Вместе с тем, в субпопуляции пациентов, у которых имелись мутации экзона 9 гена *c-Kit*, применение иматиниба в высоких дозах обладало значимым благоприятным эффектом на продолжительность жизни без прогрессирования, по сравнению со стандартной дозой [40, 41].

При диссеминированном и распространенном GIST ESMO предлагает применение иматиниба в дозе 400 мг в сутки, за исключением пациентов с мутациями гена *c-Kit* в 9 экзоне, рекомендуемая начальная доза для которых составляет 800 мг в сутки. При развитии прогрессирования опухоли на фоне лечения иматинибом в дозе 400 мг/сутки дозу препарата следует увеличить до 800 мг/сутки [28].

В лечении диссеминированного GIST при достижении длительного стойкого клинического ответа долгое время открытым оставался вопрос об оптимальной продолжительности терапии. Клиническое исследование Французской группы по изучению сарком BFR14 было запланировано для ответа этот вопрос. В ис-

следование включались больные с диссеминированным или распространенным GIST, которые на момент включения в исследование уже получали терапию иматинибом 400 мг в сутки в течение 1 года (n=58), 3 лет (n=50), 5 лет (n=25), и результатами этой терапии были полный ответ, частичный ответ или стабилизация. Перед рандомизацией части больных было выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов. Согласно рандомизации, больные делились на две группы: группу продолжения терапии и группу остановки терапии. Больные в группе продолжения терапии продолжали получать иматиниб 400 мг, больные в группе остановки терапии прекращали прием иматиниба, наблюдались до прогрессирования и при выявлении прогрессирования возобновляли прием иматиниба. Из 71 пациента группы остановки терапии у 51 больного после выявления прогрессирования был возобновлен прием иматиниба. Только 8 (42%) пациентов, имевших на момент рандомизации полный ответ, и 12 (52%) больных, имевших на момент рандомизации частичный ответ, после возобновления приема иматиниба вновь достигли полного и частичного ответа [42]. В исследовании было показано, что наибольшее влияние на безрецидивную выживаемость оказала длительность приема иматиниба до рандомизации [43]. Наибольшие различия в выживаемости без прогрессирования между группами продолжения и остановки терапии были продемонстрированы для больных, которые до рандомизации принимали иматиниб в течение только 1 года, но различие было статистически недостоверным. Данное исследование показало значение длительного непрерывного приема иматиниба. На основании этих результатов была сформулирована рекомендация ESMO: после 5 лет сохранения ответа на терапию иматинибом можно проводить оценку ответа на терапию реже (раз в 6 месяцев) [28].

Интерпретация данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии представляет достаточно трудную задачу, особенно при опухолях размером более 10 см (Рис. 4). Опухоль таких размеров обычно неоднородна, в ней имеются зоны некроза, геморрагии. Эффективность терапии иматинибом оценивают не только по уменьшению размеров опухоли, но и по снижению плотности



Рис.4. Компьютерная томограмма GIST желудка больших размеров.

Опухоль исходит из стенки желудка, прослеживается четкая граница опухоли, в центральной части опухоли определяется зона некроза (наблюдение ГБУЗ СОКОД).

очагов и большей «гомогенности» по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Эти изменения обычно появляются через 1-2 месяца после начала терапии иматинибом.

Высокая частота рецидивов при удалении первичных GIST, а также доказанная эффективность и хорошая переносимость иматиниба при лечении первично неоперабельных форм легли в основу изучения применения иматиниба в режиме адъювантной терапии.

Результаты ключевого исследования III фазы ACOSOG Z9001 (713 пациентов после первичного хирургического вмешательства по поводу GIST и размером опухоли не менее 3 см) легли в основу регистрации нового показания к применению иматиниба — адъювантной терапии у пациентов с первичными GIST после хирургического удаления опухоли. Анализ этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показал, что применение иматиниба в послеоперационной терапии в течение года сопровождалось достоверным увеличением безрецидивной выживаемости пациентов —

98% по сравнению с группой плацебо — 83% ($p < 0,0001$) [44].

Исследование EORTC 62024 ($n=905$) по изучению адъювантной терапии иматинибом у пациентов с GIST высокого и среднего риска (по сравнению с плацебо) было направлено на определение оптимальной продолжительности адъювантной терапии иматинибом. В данном исследовании суточная доза иматиниба составила 400 мг/сутки, длительность приема в адъювантном режиме — 2 года [45].

Скандинавский протокол SSG XVIII/AIO ($n=400$) сравнивал два варианта продолжительности адъювантной терапии иматинибом больных группы высокого риска: один год либо три года, — медиана наблюдения составила 54 месяца [46]. В данном исследовании было выявлено значительное преимущество терапии иматинибом в течение 3 лет. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе, получавшей терапию 3 года, составила 65,6% по сравнению с 47,9% в группе терапии 1 год. 5-летняя общая выживаемость в группе 3-летней терапии составила 92% по сравнению с 81,7% в группе терапии 1 год [46]. На основании данного исследования в 2012 году были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных с GIST группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адъювантной терапии иматинибом в течение 3 лет [28].

Использование иматиниба для «неоадъювантной» терапии может привести к уменьшению опухолевой массы, повышению резектабельности и частоты выполнения органосохранных операций, а также снижению риска рецидива [47]. Результаты клинического исследования II фазы APOLON были доложены на конгрессе ASCO 2012 года. В исследование были включены 41 пациент с с-Kit-положительным и/или PDGFR α -положительным потенциально резектабельным GIST, средний размер опухоли был 10,8 см. Больные в течение 6 месяцев получали иматиниб в стандартной дозе 400 мг в сутки (при выявлении мутации гена с-Kit в 9 экзоне — 800 мг в сутки). По окончании неоадъювантной терапии операция была выполнена 34 больным из 41, причем у 30 больных была подтверждена резекция R0, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,2% [48].

По данным R. Andtbacka et al., применение неоадьювантной терапии иматинибом в группе больных с рецидивными или метастатическими GIST позволяет повысить резектабельность опухоли в случае ответа на проводимую терапию. Так, при частичной резорбции опухоли частота радикальных операций (R0) составила 91%, тогда как при прогрессировании на фоне терапии — лишь 4% ($p < 0,001$) [49]. Длительность предоперационной терапии иматинибом варьирует в пределах от 6 до 12 месяцев. Такой временной интервал был выбран на основании данных протокола EORTC 62024, где показано, что 80% ответов на терапию иматинибом получено через 6 месяцев после начала лечения, а среднее время до прогрессирования составляет 18 месяцев [45]. Более того, по данным S. Vonvalot et al., частота полных циторедукций, выполненных в сроки от 6 до 12 месяцев после начала терапии иматинибом, составляет 80%, а в сроки от 12 до 18 месяцев — лишь 20% [47]. Определение оптимального момента для выполнения операции требует мультидисциплинарного подхода и совместной работы хирурга и рентгенолога. Спустя 6 месяцев после начала «неоадьювантной» терапии иматинибом необходимо определить момент максимального ответа опухоли на терапию. Обычно считают, что опухоль достигла максимального ответа, если при проведении последовательной компьютерной томографии размер опухоли перестал уменьшаться. В то же время для проведения хирургического вмешательства не обязательно дожидаться максимального ответа опухоли на терапию иматинибом, достаточно лишь достижения резектабельного состояния.

В случае невозможности проведения операции лечение иматинибом продолжается в стандартной дозе 400 мг в сутки до прогрессирования заболевания. Появление препарата для терапии второй линии, несомненно, стало новым рубежом в терапии GIST. Сунитиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, способный поражать сразу несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы c-Kit и Flt³. Сунитиниб принимают 50 мг/сутки, независимо от приема пищи в течение 4 недель ежедневно с интервалом в 2 недели. В ис-

следование J. A. Morgan et al. были включены 97 больных с GIST, резистентных к иматинибу [50]. Пациенты принимали сунитиниб в стандартном режиме. Частичный ответ был зарегистрирован у 8% пациентов, стабилизация длительностью более 6 месяцев — у 37%, стабилизация от 6 недель до 6 месяцев — у 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 месяца, общей выживаемости — 19,8 месяца. В исследовании III фазы участвовали 357 пациентов, получавших сунитиниб в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный ответ выявлен у 6,8% больных, стабилизация более 22 недель — у 17,4% (0,0 и 1,9% соответственно в группе плацебо). Время до прогрессирования составило при терапии сунитинибом — 27,3 недели против 6,4 недели при приеме плацебо ($p < 0,0001$) [51].

При прогрессировании на фоне приема иматиниба перед врачом встает выбор: увеличить дозу иматиниба или перевести больного на терапию сунитинибом. При прогрессировании на увеличенной дозе иматиниба пациент может быть переведен на терапию сунитинибом или стать кандидатом на участие в клиническом исследовании. Решение о переводе больного на вторую линию терапии должно приниматься коллегиально только при явном прогрессировании заболевания, при этом велика роль опытного рентгенолога. Правильная интерпретация данных компьютерной томографии и клиническая оценка состояния больного (статус ECOG 0-2) позволяют оптимально назначить вторую линию терапии сунитинибом. Необходимо продолжать контролировать ответ на лечение после назначения второй линии терапии.

Клинические исследования новых препаратов для проведения третьей линии терапии GIST представляют несомненный интерес. Целый ряд новых антагонистов рецепторов c-Kit и PDGFR α , мультикиназных ингибиторов изучается сегодня при диссеминированном и метастатическом GIST. В исследование второй фазы AB1010 ($n=30$) антагонист рецепторов c-Kit и PDGFR α Мазитиниб назначался по 7,5 мг/кг внутрь 2 раза в день как первая линия терапии диссеминированного GIST. Полный и частичный ответ были зарегистрированы у 57% больных, еще у 40% больных отмечена стабилизация заболевания, медиана

безрецидивной выживаемости составила 41 месяц, общая 3-летняя выживаемость — 90%. Основные побочные эффекты были схожи с таковыми при терапии иматинибом: астения (83%), отеки (70%), диарея (57%), периорбитальные отеки (47%), сыпь (40%) [52]. В исследовании II фазы больные диссеминированным GIST (n=47) после прогрессирования на терапии иматинибом и сунитинибом получали на третьей линии терапии антагонист рецепторов c-Kit и PDGFR α Дазатиниб 70 мг внутрь 2 раза в день. Частичный ответ был получен у 32% пациентов, стабилизация > 6 месяцев — у 21% больных, медиана безрецидивной выживаемости составила 2 месяца, медиана общей выживаемости — 19 месяцев [53]. В исследовании II фазы (n=34) больным с диссеминированным GIST в третьей линии терапии (после иматиниба и сунитиниба) назначался антагонист рецепторов c-Kit, PDGFR α , B-RAF — Регорафениб. Регорафениб назначался по 160 мг ежедневно в течение 3 недель, затем 1 неделя перерыв. Частичный ответ был получен у 9% больных, стабилизация более 4 месяцев — у 64% больных [54].

Несомненно, GIST сегодня воспринимается как совершенно особенная опухоль. Одновременная, «командная» работа нескольких специалистов позволяет добиться уникальной по длительности безрецидивной выживаемости, удовлетворительного качества жизни на фоне длительной терапии. Применение иматиниба и сунитиниба полностью изменило судьбу этих больных, а появление новых таргетных препаратов с новым механизмом действия обещает улучшить и эти результаты.

Литература

- Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-Kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn J Cancer Res.* — 1999; V 90: 1321-1328.
- Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: R=re appraisal of histogenesis. *Am J Surg pathol.* — 1983; 7: 507-519.
- Sarlomo-Rikala M., Kovatich A., Barusevicius A. et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathology.* — 1998; 11: 728-734.
- Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* — 2007; 5 (Suppl 2): S1-S29.
- Polkowski M., Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* — 2005; 15: 33-54.
- Hwang J.H., Saunders M.D., Rulyak S.J. et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endoscopy.* — 2005; 62 (2).
- Miettinen M., Sobin L., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* — 2005; 29: 52-68.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L. et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* — 2006; 30: 477-89.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathology.* — 1998; 152: 1259-1269.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* — 1998; 279: 577-580.
- Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-Kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathology.* — 1998; 28: 498-504.
- West R.B. et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* — 2004; 165, 07-113.
- Singer S., Rubin B., Fletcher A. et al. Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J of Clin Oncol.* — 2002; 20 (18): 3898-3905.
- Blay J.Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev.* — 2011; 37: 373-384.
- Fletcher C., Berman J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology.* — 2002; 33 (5): 459-465.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnoses. *Virchows Arch.* — 2001; 438: 1-12.
- Gold J., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection

- of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* — 2009; 10 (11): 1045-52.
18. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladeji O. et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* — 2010; 97 (12): 1854-9.
 19. Hassan I., You Y., Shyyan R. et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* — 2008; 15: 52-9.
 20. Singer S., Rubin B., Lux M., et al.: Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* — 2002; 20 (18): 3898-905.
 21. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* — 2006; 23: 70-83.
 22. Kim T., Lee H., Kang Y. et al. Prognostic significance of c-Kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* — 2004; 10: 3076-81.
 23. Lasota J., vel Dobosz A., Wasag B. et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest.* — 2007; 87: 1029-41.
 24. Lasota J., Corless C., Heinrich M. et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol.* — 2008; 21: 476-84.
 25. Wardelmann E., Buttner R., Merkelbach-Bruse S. et al. Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors: increasing significance for risk assessment and effective targeted therapy. *Virchows Arch.* — 2007; 451: 743-9.
 26. Fong Y., Coit D.G., Woodruff J.M. et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* — 1993; 217: 72-77.
 27. De Matteo R., Lewis J., Leung D. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surgery.* — 2000; 231: 51-58.
 28. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol.* — 2012; 23, Supplement 7.
 29. Otani Y., Kitajima M. Laparoscopic surgery: too soon to decide. *Gastric Cancer.* — 2005; 8: 135-136.
 30. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F. et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* — 2006; 243: 738-745.
 31. Dougherty M., Compton C., Talbert M. et al. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg.* — 2003, 214: 569-574.
 32. Crosby J., Catton C., Davis A. et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from prospective database. *Ann Surg Oncol.* — 2001; 8: 50-59.
 33. Plaat B., Hollema H., Molenaar W. et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression a multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol.* — 2000; 18: 3211-3220.
 34. Mudan S., Conlon K., Woodruff J. et al. Salvage surgery in recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.* — 1999; 88: 66-74.
 35. Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus vs infusion in patients with soft tissue sarcomas. SWOG study. *Jour Nath Cancer Inst.* — 1991; 83: 926-932.
 36. Edmonson J., Maarks R., Buckner J. et al. Contrast of response to D-MAP plus sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc Am Assoc Cancer Res.* — 1999; 18: abst 541.
 37. Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* — 1993; 11: 1276-1285.
 38. Van Oosterom A. T., Judson I. R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* — 2002; 38, Suppl 5: 83-87.
 39. Van den Abbelle A. D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2001; 20: 362.
 40. Verweij J., Casali P., Zalberg J., Cesne A. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2003; 22: 3272a.
 41. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2003; 22: 3271a.
 42. Patrikdou A., Chabaud S., Ray-Coquard I. et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol.* — Nov 2012.

43. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: An open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* — 2010; 11: 942-9.
44. De Matteo R., Ballman K., Antonescu C. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* — 2009; 373 (9669): 1097-1104.
45. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC 62024 study protocol. Phase III randomized study of adjuvant imatinib mesylate versus observation only in patients with completely resected localized gastrointestinal stromal tumor at intermediate- or high-risk of relapse. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-62024>.
46. Joensuu H., Eriksson M., Hatrman J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol.* — 2011; 29: (suppl; abstr. LBA1).
47. Bonvalot S., Eldweny H., P  choux C. L., Vanel D. et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol.* — 2006; 13 (12): 1596-603.
48. Hohenberger P., Langer C., Wendtner C. et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: Results of APOLLON, a prospective, open label phase II study in KIT- or PDGFRA-positive tumors. *J Clin Oncol.* — 2012; 30: (suppl; abstr 10031).
49. Andtbacka R. H., Ng C. S., Scaife C. L. et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol.* — 2007; 14: 14-24.
50. Morgan J. et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT. — 2008, poster session.
51. Miller K. D., Burstein H. J., Elias A. D. et al. Safety and efficacy of sunitinib malate (SU11248) as second-line therapy in metastatic breast cancer (MBC) patients: preliminary results from a Phase II study. *Eur J Cancer.* — 2005; 3 (Suppl): 113, abstr 406.
52. Le Cesne A., Blay J., Bui N. et al. Masatinib mesylate in imatinib-naive locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the French Sarcoma Group phase II trial. *J Clin Oncol.* — 2009; 27:15 (suppl; abstr 10507).
53. Trent J., Wathen M., von Mehren M. et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* — 2011; 29: (suppl; Abstr 10006).
54. Demetri G., Reichardt P., Kang Y. et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. *J Clin Oncol.* — 2012; 30: (suppl; abstr LBA10008).

Мелкоклеточный рак легкого: состояние проблемы к 2013 году и изменения за последние 40 лет

БЫЧКОВ МАРК БОРИСОВИЧ

В статье дается описание мелкоклеточного рака легкого, история развития методов его диагностики и лечения. Приводятся данные о современных алгоритмах лечения распространенной и локализованной стадии, роли профилактического облучения головного мозга, освещаются вопросы таргетной терапии и хирургического лечения.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, химиолучевая терапия, метастазы в мозг, хирургическое лечение.

Контактная информация:

М.Б. Бычков, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РМН, mbychkov77@yandex.ru

Рак легкого — главная проблема современной онкологии. Это связано с высокой заболеваемостью (первое место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России), а также большой смертностью (первое место как у мужчин, так и у женщин в России и в мире). Каждый четвертый мужчина среди общего числа вновь зарегистрированных онкологических больных и каждый третий, умирающий от этих болезней — это больные раком легкого. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, почки и простаты вместе взятых.

Мелкоклеточный рак (МРЛ) — особая форма рака легкого, которая вначале 70-х годов прошлого столетия была выделена в отдельную группу благодаря необычному клиническому течению: быстрому росту первичной опухоли, раннему метастазированию, высокой чувствительности к лучевой и химиотерапии.

Что же изменилось в проблеме МРЛ за последние 40 лет?

Во-первых, по данным из США и стран Европы отмечено выраженное уменьшение доли

пациентов с МРЛ среди больных раком легкого с 25-30% в 60-80-х годах прошлого столетия до 15-18% в начале нынешнего. Ученые объясняют этот факт активной борьбой с курением, приведшей к уменьшению числа курящих и количества выкуриваемых сигарет в сутки.

Во-вторых, за эти же годы значительно уменьшилось количество больных с распространенной стадией заболевания к моменту установления диагноза с 75% до 60%, что соответствует увеличению числа пациентов с локализованной стадией с 25% до 40%. В эти годы произошли также изменения в выборе I линии химиотерапии МРЛ. Если ранее в качестве I линии обычно использовалась схема CAV (циклофосфамид + доксорубин + винкристин), то сегодня I линией химиотерапии МРЛ является схема EP (этопозид + цисплатин). Эти изменения были связаны с большей эффективностью схемы EP, её меньшей токсичностью и, главное, более удобным использованием в комбинации с лучевой терапией.

Произошли изменения и в морфологической классификации МРЛ. Если в прежних классификациях МРЛ подразделялся на под-

Таблица 1. **Что изменилось в проблеме МРЛ за последние 40 лет (сводные данные)**

	1974-1990	1990-2012
Частота МРЛ	25-30%	15-20%
Локализованная стадия	25%	40%
Распространенная стадия	75%	60%
I линия лечения	CAV*	EP*
Морфология МРЛ	Подгруппы: овсяноклеточный, лимфоцитоподобный и др.	Мелкоклеточный Мелкоклеточный комбинированный
Роль ПОМ**	Только при ПР**	Также и при ЧР**
Стадирование	Локализованная и распространенная стадия	По системе TNM

*CAV – циклофосфан + доксорубин + винкристин; EP – этопозид + цисплатин

**ПОМ – профилактическое облучение мозга, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

группы (овсяноклеточный, лимфоцитоподобный, фузиформный и др.), то в новой классификации рака легкого (2004) остались лишь мелкоклеточный рак и мелкоклеточный комбинированный рак. Эти и другие изменения в проблеме МРЛ за последние годы представлены в таблице 1 [1].

За эти годы также появились новые цитостатики, активные при МРЛ: таксаны (паклитаксел, доцетаксел); аналоги камптотецина (иринотекан и топотекан); синтетический аналог антрациклина — амрубицин; антиметаболит дезоксицитидина — гемцитабин (Гемзар); многоцелевой антифолат — пеметрексед (Алимта); имидазотетризиновый аликлирующий препарат — темозоломид (Темодал). Все вышеназванные препараты изучались при МРЛ и показали активность в I и II линиях лечения и в различных комбинациях.

В таблице 2 показана активность различных цитостатиков при МРЛ. Как видно из таблицы, многие препараты оказались эффективными при этом заболевании, но наиболее активными являются циклофосфамид, доксорубин, винкристин, паклитаксел, топотекан, иринотекан, этопозид, амрубицин.

Безусловно, появление новых препаратов, активных в монотерапии, привело к появлению и новых режимов на их основе. На рисунке 1 показано изменение схем лечения в историческом ракурсе.

Наиболее распространенными схемами лечения МРЛ в настоящее время являются EP (этопозид + цисплатин), IP (иринотекан + цисплатин) и CAV (циклофосфан + доксорубин + винкристин).

Таблица 2. **Активность отдельных цитостатиков при МРЛ (сводные данные)**

Препараты	Активность
Циклофосфан	25-31%
Ифосфамид	20-25%
Доксорубин	20-25%
Винкристин	25-40%
Цисплатин	18-20%
Карбоплатин	20-40%
Паклитаксел	36-48%
Доцетаксел	25-30%
Гемцитабин	14-27%
Топотекан	20-39%
Иринотекан	26-47%
Навельбин	16-27%
Этопозид	28-50%
Амрубицин	38%

Рисунок 1. Изменение схем ХТ при МРЛ в историческом ракурсе



Распространенная стадия МРЛ

К моменту установления диагноза у 60-75% больных (в зависимости от страны проживания) выявляется распространенная стадия заболевания. Применение вышеуказанных схем комбинированной химиотерапии (ХТ) приводит к достижению объективного эффекта у 60-80% пациентов. В таблице 3 представлены результаты ХТ распространенного МРЛ (рМРЛ) в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

Как видно из таблицы, наибольшей активностью при лечении распространенной стадии МРЛ обладают схемы иринотекан + цисплатин и этопозид + цисплатин.

При прогрессировании болезни во II линии ХТ обычно назначают схему CAV или топотекан. В последние годы для II линии был изучен синтетический аналог антрациклинов — амрубицин, который показал свое преимущество по сравнению с топотеканом в рандомизированном исследовании II фазы (таблица 4) [2].

В 2008 г. FDA разрешил применение амрубицина для II линии ХТ при МРЛ в США. В настоящее время проводится международное исследование III фазы для сравнения амрубицина и топотекана во II линии ХТ больных МРЛ.

В таблице 5 представлены ключевые моменты современной терапии МРЛ.

Таблица 3. Результаты химиотерапии рМРЛ

Схемы ХТ	Число б-х	Линия ХТ	Общий эффект	Токсичность III-IV ст.	
				нейтропения	анемия
Доцетаксел + Цисплатин	33	I	54,9%	37%	-
Иринотекан + Цисплатин	44	I	78,6%	40,7%	15,6%
Нидран + Этопозид + Цисплатин	68	I	64,7%	59,2%	22,2%
Араноза + Доксорубин + Винкристин	43	II	23,2%	12,8%	2,2%
Этопозид + Цисплатин	119	I	68,1%	39%	-

Успехи, достигнутые при лечении диссеминированного МРЛ за последние 40 лет, привели к значительному увеличению 1-летней выживаемости (с 12% до 1980 г. к 39,3% после 2000 г., т. е. более чем в 3 раза), а также к увеличению медианы выживаемости (с 4 мес. в 1972 г. до 10,2 мес. к 2006 г., т. е. более чем в 2,5 раза).

Локализованная стадия

Локализованная стадия МРЛ — потенциально излечимая болезнь. Основным методом лечения этой стадии МРЛ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Стандартом современной ХТ для комбинации с облучением является схема EP (этопозид + цисплатин). По данным норвеж-

ских клинических испытаний (1980-2002 гг.), при сравнении эффективности схем EP и SEV (циклофосфан + эпирубицин + винкристин) в комбинации с ЛТ в суммарной дозе 45 Гр было отмечено значимое увеличение 2-х и 5-летней общей выживаемости в 3 раза при использовании схемы EP (таблица 6) [3].

Одновременная ХЛТ с «ранним» и «поздним» началом ЛТ

«Ранняя» ЛТ обычно начинается с первым циклом ХТ, а «поздняя» с III-IV циклами. В исследовании Movsas В. с соавторами [4] было проведено сравнение этих двух методов ХЛТ, в котором было показано, что число полных ремиссий, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость при «ранней» ЛТ были в 1,5 раза выше по сравнению с «поздней» (таблица 7).

Таблица 4. Сравнительная оценка амрубицина и топотекана во II линии лечения больных МРЛ (рандомизированное исследование II фазы)

	Число больных	ОЭ		
		всего	чувствительные	рефрактерные
Амрубицин	30	38%	53%	17%
Топотекан	29	13%	21%	0%

Таблица 5. Основные принципы современной терапии МРЛ

Стадия МРЛ	Схемы лечения
Распространенная	Этопозид + Цисплатин (EP) Этопозид + Карбоплатин (EC) Иринотекан + Цисплатин (IP) Иринотекан + Карбоплатин (IC) ПОМ при любом эффекте (ПР, ЧР, Стаб.)
Локализованная	Одновременная ХТ и ранняя ЛТ ПОМ при ПР и ЧР
II линия	CAV Топотекан Амрубицин

Таблица 7. «Ранняя» и «поздняя» ЛТ при локализованном МРЛ

Показатель	Лучевая терапия	
	«ранняя» с I циклом ХТ	«поздняя» с IV циклом ХТ
Полная ремиссия		
Медиана выживаемости, мес.	27	19
5-летняя выживаемость, %	40%	27%
ХТ – схема EP: Этопозид 100 мг/м ² 1-3 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1-й день	Лучевая терапия: СД – 45 Гр по 2 фракции в день	

Таблица 6. Одновременная химиолучевая терапия при локализованном МРЛ

Схемы ХТ	Число больных	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость	
			2 года	5 лет
PE	110	14,5	25%	10%
SEV	108	9,7	Р=0,001 8%	Р=0,001 3%

До сих пор остается дискуссионным вопрос о роли фракционирования ЛТ при локализованном МРЛ. Так, было показано увеличение числа полных ремиссий, 3-х и 5-летней выживаемости при облучении 2 раза в день, однако этот метод гиперфракционирования не нашел широкого применения из-за высокого числа эзофагитов III-IV степени (до 40%).

Таким образом, по данным Oncology Stat. [5] стандартом лечения локализованного МРЛ остается платиносодержащая ХТ в комбинации с одновременной ЛТ. Химиолучевая терапия увеличивает выживаемость по сравнению с одной ХТ, а гиперфракционная ЛТ (2 раза в день) увеличивает выживаемость по сравнению с ЛТ 1 раз в день. Применение ХЛТ позволяет получить объективное улучшение у 80-90% пациентов, полную ремиссию у 20-40%, медиана выживаемости составляет 18-24 мес. и 5-летняя выживаемость — 20-25%. Одновременная ХЛТ имеет преимущество над последовательной терапией, а «ранняя» ЛТ — над «поздней».

Роль профилактического облучения головного мозга (ПОМ)

До начала 2000 г. ПОМ рекомендовалось всем больным локализованным МРЛ, достигшим полной ремиссии после ХТ или ХЛТ. ПОМ значительно снизило риск метастазирования в мозг и увеличило выживаемость (таблица 8). По данным Patel S. et al [6], при оценке 670 больных МРЛ 2-х и 5-летняя выживаемость у больных, получивших ПОМ, была почти в 2 раза больше.

В 2007 г. в ряде стран Европы было проведено большое рандомизированное исследование, в котором оценивалась роль ПОМ у больных с распространенным МРЛ, лечившихся с эффектом (таблица 9) [7].

У больных первой группы метастазы в мозг появлялись в 2,5 раза реже, а медиана 1-летней

Таблица 8. Оценка роли ПОМ при МРЛ (n=670)

Выживаемость	без ПОМ	с ПОМ	P
2 года	23%	42%	< 0,001
5 лет	11%	19%	< 0,001
10 лет	6%	9%	< 0,001

Таблица 9. ПОМ при распространенном МРЛ. Мультицентровое исследование (Голландия, Великобритания, Бельгия)

	Больные с МРЛ, без mts в мозг, после 4-6 курсов ХТ с эффектом. ЛТ СОД — 25-30 Гр	
	с ПОМ	без ПОМ
Число больных	134	142
Частота развития mts в мозг	16,8%	41,3%
Медиана выживаемости без прогрессирования	3,8 мес.	3 мес.
Медиана общей выживаемости	6,7 мес.	5,4 мес.
1-летняя выживаемость	27,1% (p=0,003)	13,3%

выживаемости увеличилась в 2 раза. Учитывая эти данные, в настоящее время ПОМ рекомендуется всем больным МРЛ (независимо от стадии болезни), достигшим полной или частичной регрессии после 4-6 курсов ХТ или после ХЛТ.

Таргетная терапия МРЛ

Большинство таргетных препаратов, которые исследовались и нашли свое применение при НМРЛ, были изучены также и при МРЛ. В таблице 10 показаны результаты изучения ряда из них при МРЛ. К сожалению, ни один

Таблица 10. Таргетная терапия при МРЛ (сводные данные)

Мишень	Препарат	Фаза испытаний	Результат
Матриксные металлопротеиназы	Маримастан	III	Отрицательный
c-kit	Иматиниб	II	Отрицательный
EGFR	Гефитиниб	II	Отрицательный
Vcl-2	Облимерсен	II	Отрицательный
mTOR	Темсиролимус	II	Отрицательный
Ганглиозиды	Вакцина ВЕС-2	III	Отрицательный
EGFR + VEGF	Вандетаниб	II	Отрицательный
Ангиогенез	Бевацизумаб	II	Положительный
	Талидомид	III	Отрицательный

из них не показал свою активность при этом заболевании [8].

Для МРЛ в настоящее время еще не определен молекулярный патогенез. Для таргетной терапии были изучены многие варианты, однако большинство исследований были проведены у «нетаргетной популяции».

Хирургическое лечение

В течение многих лет МРЛ считался «терапевтическим» раком [9]. Однако в последнее время в связи с частым выявлением более ранних стадий заболевания начали пересматриваться показания к хирургическому лечению МРЛ. Ряд онкологов-хирургов меняет свои представления о месте хирургического лечения МРЛ, чему способствуют также возможности адъювантной химиотерапии.

В таблице 11 представлены новейшие данные о результатах хирургического лечения МРЛ, из которой следует, что после операции по данным разных авторов 5-летняя выживаемость при I-II стадии МРЛ колеблется от 22% до 53%, а при III-IV стадии — от 6 до 22,6%.

Однако сегодня хирургия не может рассматриваться как стандарт лечения для большинства больных МРЛ. Выбор операции обоснован лишь при первой стадии болезни. Оперативное лечение может быть использовано и при второй стадии МРЛ, однако этот факт подтвержден недостаточным количеством клинических исследований [16].

Заключение

Мелкоклеточный рак легкого — особая форма рака легкого, характеризующаяся коротким анамнезом, скрытым течением, быстрым ростом и метастазированием, высокой первоначальной чувствительностью к лучевой и химиотерапии. За последние 40 лет в проблеме мелкоклеточного рака легкого произошли значительные изменения: почти в 2 раза уменьшилось число заболевших этой формой рака, увеличилось количество пациентов с локализованной стадией. Изменилась I линия лечения МРЛ: если ранее это была схема CAV (циклофосфан + доксорубин + винкристин), то в настоящее время I линией лечения стала схема EP (этопозид + цисплатин).

При распространенной стадии заболевания краеугольным камнем лечения является метод комбинированной химиотерапии. В I линии лечения это схема EP, а во II линии — схема CAV или топотекан. При локализованной стадии основным методом лечения является химиолучевая терапия (одновременная или последовательная). В качестве химиотерапии используется схема EP, а лучевая терапия проводится в суммарной дозе 40-50 Гр. Профилактическое облучение мозга проводится у всех больных, достигших полной или частичной ремиссии. Хирургическое лечение целесообразно при T1-2N0M0; при других стадиях пока нет научных обоснований. Таргетная терапия, к сожалению, оказалась неэффективной при МРЛ.

Таблица 11. Результаты хирургического лечения больных МРЛ (данные 2006-2009 гг.)

Авторы	Число больных	5-летняя выживаемость		
		I-II ст.	III-IV ст.	общая
Chandra V. et al., 2006 [10]	67	38%	16%	
Lim E. et al., 2007 [11]	51			61%
Моисеев П. И., Жарков В. В. с соавт., 2007 [12]	130	28,1%	22,6%	25,7%
Hanagiri T. et al., 2009 [13]	53	I ст. – 55%	II-III ст. – 38%	34,3%
Takashi I. et al., 2009 [14]	36	53%		57,5%
Трахтенберг А. Х. с соавт., 2009 [15]	210	I ст. – 43% II ст. – 22,8%	III ст. – 6%	17,9%

В 2009 г. Международная Ассоциация по изучению рака легкого (IASLC) рекомендовала начиная с 2011 г. подразделять МРЛ не как в прошлом — на локализованную и распространенную стадии, — а стадировать, как и другие формы рака легкого, по системе TNM. Было также отмечено, что клиническое и патологоанатомическое стадирование по системе TNM являются важными в оценке результатов лечения больных этим заболеванием. Во всех клинических испытаниях при МРЛ необходимо будет провести стратификацию больных по стадиям как при хирургическом лечении, так и при комбинированных методах для сравнения результатов лечения и выработки рекомендаций для будущих исследований. Таким образом, стадирование по системе TNM станет стандартом во всех случаях МРЛ и термины «локализованная» и «распространенная» стадия в будущем применяться не будут.

Литература

1. Travis W.D. et al. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization of Tumors. Vol 10, IARC Press, Lyon, France, 2004.
2. Onoda S., Masuda N., Seto T. et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301 J. Clin. Oncol, 2006; 24:5448-5453.
3. Sundstrom S. et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. J. Clin. Oncol, 2002; 20:4665-4672.
4. Movsas B. et al. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. J. Clin. Oncol, 2003; 21, 4553-59.
5. By Elsevier, Small Cell lung Cancer: New Therapies Needed for SCLC, 2012, Elsevier Inc., 1-3.
6. Patel S. Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Cancer, 2009; 15:842-850.
7. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N. Engl. J., 2007; 357:664-672.
8. Krug L. M., Pietanza M. C. Emerging therapies in SCLC. ASCO educational book, 2009, 455-460.
9. Переводчикова Н. И., Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого. — М.: Медицина, 1984.
10. Chandra V. et al. The role of pulmonary resection in SCLC. Mayo Clin. Proc., 2006; 81, 5, 619-24.
11. Lim E. et al. The role of surgery in the treatment of limited disease SCLC: time to reevaluate. J. T. O. 2008, 3, 11, 1267-71.
12. Моисеев П. И., Жарков В. В. Роль хирургии в комбинированном лечении больных МРЛ: собственный опыт (1991-2000). Материалы XI Российской онкологической конференции. — Москва, 2007.
13. Hanagiri T. et al. Results of surgical treatment of SCLC. J. T. O., 2009, 4, 8, 964.
14. Takashi I. et al. Role of surgery in SCLC. Retrospective analysis of 1991-2007. XIII WCLC, San Francisco, 2009.
15. Трахтенберг А. Х., Иванов В. П. Хирургическое лечение при мелкоклеточном раке легкого // Рак легкого/Под ред. А. Х. Трахтенберга. — М., 1992, 94-100.
16. Valleres E. Up to Date, 2009.

Ранний рак молочной железы. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неоадьювантной терапии раннего her2 позитивного рака молочной железы

САКАЕВА ДИНА ДАМИРОВНА

Опыт применения препаратов, блокирующих HER2-рецепторы, в клинической практике насчитывает около 15 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению этих препаратов при HER2-позитивном раке молочной железы. Доказано, что неоадьювантная таргетная терапия раннего HER2-позитивного рака молочной железы уменьшает риск рецидивирования и метастазирования. Тем не менее, блокирование HER2-рецепторов при раннем раке молочной железы оставляет множество открытых вопросов. Применение таргетных препаратов в неоадьювантном режиме является перспективным и требует продолжения исследований.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, неоадьювантная терапия.

Контактная информация:

Д. Д. Сакаева, ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ, d_sakaeva@mail.ru

Неоадьювантная терапия (НАТ) — первичное использование системного лечения (химио-, эндокрино-, таргетной терапии) до выполнения хирургического вмешательства — традиционно применялась у пациенток с местнораспространенными, воспалительными или неоперабельными формами рака молочной железы (РМЖ) [1-4]. В настоящее время НАТ зачастую используется для осуществления органосохраняющих операций, получения длительной безрецидивной выживаемости и оптимизации терапии, позволяя провести раннюю смену неэффективного режима.

Неоадьювантная терапия — важное средство оценки патологического ответа опухоли *in vivo* на проводимую терапию. Одно из наиболее значимых исследований NSABP B-18 [5, 6] показало, что достижение полного патоморфологического регресса первичной опухоли и ме-

тастозов в региональные лимфатические узлы (pCR) свидетельствует не только о хорошем непосредственном эффекте терапии, но и об улучшении отдаленных результатов (увеличении безрецидивной и общей выживаемости), что позволяет использовать их в качестве сурrogатных маркеров для сравнения результатов первичной системной терапии в клинических исследованиях [7-10].

Чрезвычайно важным является поиск биологических маркеров, предсказывающих достижение pCR при НАТ. Обширный ретроспективный анализ, проведенный группой из Центра доктора Андерсена (MDACC) [11], выявил, что отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов (ER-) является предсказателем высокой частоты достижения уровня pCR, независимо от используемого режима лечения и длительности терапии (90% пациентов проводили антрациклинсодержащие программы, 66% дополнительно получали так-

саны). Мета-анализ по индивидуальным данным German Breast Group и AGO Breast Group [12] представил информацию о результатах лечения 6402 пациенток, включенных в неoadъювантные исследования, предусматривавшие назначение доксорубицин-/эпирубицин-, паклитаксел-/доцетакселсодержащих режимов с или без трастузумаба. Согласно данным этого анализа, HER2-положительное заболевание, высокая степень злокачественности опухоли, молодой возраст, нелобулярный тип опухоли, маленький размер образования также относились к предикторам достижения pCR. Однако, несмотря на то, что уровень pCR у больных с отрицательными рецепторами эстрогенов в некоторых исследованиях достигал 40%, выживаемость пациенток с таким фенотипом все равно была меньше, чем у пациентов с рецептор-положительным заболеванием [13]. Одновременно при лобулярных опухолях, большинство из которых HER2-негативны, и люминальном А РМЖ наблюдается низкий уровень непосредственного ответа на неoadъювантную химиотерапию и высокий ответ на эндокринную терапию [12, 14, 15].

Хорошо известно, что гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация кодирующего его гена — показатель ответа на лечение трастузумабом [16], однако, по данным ряда исследований, подобные характеристики опухоли также ассоциируется с лучшим ответом на антрациклины [17, 18]. Была предположена и связь между HER2-положительностью и ответом на терапию таксанами, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [19].

Недавно международная панель экспертов по НАТ рекомендовала трастузумаб к включению в режимы неoadъювантной химиотерапии у больных с HER2-положительным заболеванием [20]. В первом рандомизированном исследовании MDACC трастузумаб в неoadъювантном режиме использовали в сочетании с последовательной антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией. Преимущество комбинации цитостатиков и трастузумаба в отношении достижения pCR было крайне выраженным (26% в группе без трастузумаба, по сравнению с 65,2% в группе с трастузумабом) и наблюдалось уже при промежуточном анализе эффективности [21,22]. Эти результаты привели к преждевременному закрытию исследования. Дальнейшее долгосрочное на-

блюдение обнаружило значительное снижение частоты рецидивов у пациентов, которые получали химиотерапию и трастузумаб (71% против 56% в группе химиотерапии), и увеличение общей выживаемости до 87% против 79% соответственно. К сожалению, такая высокая частота pCR не была воспроизведена в других исследованиях. Важным результатом этого исследования стало отсутствие данных о клинически значимой кардиотоксичности и смертей от сердечно-сосудистых осложнений при одновременном использовании антрациклинов и трастузумаба в неoadъювантном режиме.

Дополнительные данные об эффективности и безопасности неoadъювантного использования трастузумаба были получены в исследовании NOAH [23], где 228 больных HER2-положительным РМЖ были рандомизированы на получение неoadъювантной химиотерапии с комбинацией доксорубицина и паклитаксела с последующим назначением режима CMF совместно с трастузумабом или без него. В дальнейшем пациенты получали трастузумаб адъювантно до суммарной длительности терапии трастузумабом в 1 год. Параллельно когорты из 99 пациентов с HER2-отрицательным заболеванием получали те же режимы химиотерапии без трастузумаба. Пациенты, получавшие трастузумаб, имели существенное улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости. Только у двух пациентов (2%) на фоне терапии развилась сердечная недостаточность; случаев смерти от сердечно-сосудистых осложнений отмечено не было.

В немецком исследовании Gerar Quattro [24,25] также оценивалась эффективность и безопасность неoadъювантного назначения трастузумаба у пациентов с гиперэкспрессией HER2. Это рандомизированное исследование 3 фазы также оценивало эффективность и безопасность включения капецитабина в антрациклин-/таксансодержащие режимы. Из 1509 пациенток, включенных в исследование, 445 имели HER2-положительные опухоли и получали трастузумаб в дозе (6 мг / кг каждые 3 недели) одновременно с химиотерапией. Полный патоморфологический регресс опухоли был выше в группе больных с HER2-положительным заболеванием по сравнению с HER2-отрицательной группой (31,7% против 15,7%). Анализ токсичности показал, что в группе больных, получав-

ших трастузумаб, чаще наблюдалась нейтропения 3 и 4 степени, а также конъюнктивит, но не было проявления кардиотоксичности.

Лапатиниб является низкомолекулярным селективным обратимым ингибитором тирозинкиназы двух EGF (EGFR и HER2) и предназначен для перорального приема. Препарат, блокируя внутриклеточный домен обоих рецепторов, подавляет абберантные сигнальные каскады PI3K и MAPK. Активность тирозинкиназного ингибитора реализуется в отношении рецепторов HER2, имеющих поврежденные экстрацеллюлярные домены (p95 HER2), вне зависимости от функционального статуса PTEN [26]. Предклинические исследования показали отсутствие перекрестной резистентности и наличие синергизма между трастузумабом и лапатинибом. Определены предиктивные маркеры эффективности терапии лапатинибом: фосфорилирование HER3 (pHER3), уменьшение экспрессии p53, коэкспрессия pHER2 и pHER3. Наибольшее значение в активации сигнальных каскадов, приводящих к неконтролируемой опухолевой пролиферации, играют гетеродимеры HER2/HER3 [27].

Эффективность и безопасность лапатиниба также исследовалась в условиях NAT как в качестве монотерапии, так и в комбинации с трастузумабом. В исследовании NeoALTTO [28] 455 пациенток были рандомизированы на получение лапатиниба в дозе 1500 мг/сут., трастузумаба (нагрузочная доза — 4 мг/кг, последующие дозы — 2 мг/кг) или комбинации лапатиниба в дозе 1000 мг и трастузумаба в стандартном режиме. В начале лечения пациентки получали только анти-HER2-терапию в течение 6 недель, а затем к этой терапии добавляли еженедельные введения паклитаксела (80 мг/м²) в течение 12 недель перед операцией. После операции пациентки получали 3 курса адьювантной химиотерапии по программе FEC с последующей анти-HER2-терапией в том же режиме на протяжении 34 недель. Сочетание лапатиниба и трастузумаба дало существенное увеличение частоты достижения pCR по сравнению с использованием препаратов по отдельности (51,3% против 29,5% в группе трастузумаба и 24,7% в группе лапатиниба) (p ≤ 0,01 для комбинации). Комбинированное применение двух препаратов сопровождалось более высокой токсичностью, однако случаев

тяжелой кардиотоксичности не отмечено. Наиболее часто негематологическая токсичность была представлена диареей (3 степень токсичности у 23,4% пациентов) и изменением уровня ферментов печени (в основном, обратимый рост трансаминаз — 3 степень токсичности у 17,5% пациентов; прекращение лечения потребовалось у 30 пациентов). Кроме того, в этом исследовании также отмечалась большая частота достижения pCR в ER-негативных опухолях по сравнению с ER-позитивными.

Эффективность неоадьювантной терапии лапатинибом сравнивалась с трастузумабом в рандомизированном исследовании 3 фазы Gerapquinto [29], включавшем 620 первичных пациентов с HER2-позитивным операбельным или местнораспространенным РМЖ. Пациенты были рандомизированы на получение четырех циклов эпирубицина (90 мг/м²) с циклофосфамидом (600 мг/м²) и четырех циклов доцетаксела (100 мг/м²) каждые 3 недели. На фоне химиотерапии больные получали трастузумаб (нагрузочная доза — 8 мг/кг, затем — 6 мг/кг каждые 3 недели) или лапатиниб (1000-1250 мг в сутки). Основные результаты показали значительно более высокую частоту pCR в группе с трастузумабом (30,3%) по сравнению с лапатинибом (22,7%). Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе трастузумаба были отеки (39,1% против 28,7% в группе лапатиниба) и одышка (29,6% против 21,4%). Прием лапатиниба сопровождался диареей (75,0% против 47,4% при применении трастузумаба) и сыпью (54,9% против 31,9%).

Таким образом, результаты этих двух исследований привели к выводу о том, что лапатиниб не должен быть использован в качестве одного анти-HER2-агента при проведении (нео) адьювантной терапии вне рамок клинических исследований. Пациенты, получавшие лапатиниб в монорежиме в крупном исследовании по адьювантной таргетной терапии ALTTO, были проинформированы об этих результатах и им предложили получать адьювантно трастузумаб, который, безусловно, будет влиять на долгосрочные результаты этого исследования. Причины этих разочаровывающих результатов при использовании лапатиниба ясны не до конца. Было высказано несколько гипотез, таких, как более

низкая способность препарата блокировать HER2-пути по сравнению с трастузумабом; более высокая эффективность трастузумаба за счет дополнительного противоопухолевого эффекта, обусловленного антителозависимой клеточной цитотоксичностью, или снижение эффекта, связанное с редукцией дозы из-за высокой токсичности лапатиниба. Чрезвычайно важным результатом этого исследования стало доказательство безопасности одновременного применения трастузумаба и антрациклинов в отношении сердечно-сосудистой системы: только у одного пациента наблюдалась застойная сердечная недостаточность.

В рандомизированном исследовании 2 фазы с аналогичным дизайном CHER-LOB пациенты были рандомизированы на получение еженедельного трастузумаба, лапатиниба (1500 мг внутрь ежедневно) или комбинации трастузумаба и лапатиниба в дозе (1000 мг внутрь ежедневно) одновременно с химиотерапией. В качестве цитостатиков использовали еженедельный паклитаксел (80 мг/м²) в течение 12 недель, затем 4 курса FEC. Результаты были недавно опубликованы [30], продемонстрирована высокая частота pCR для комбинации трастузумаба и лапатиниба (46,7%). Диарея, дерматологические и токсические эффекты со стороны печени наблюдались чаще у пациентов, получавших лапатиниб. Случаев застойной сердечной недостаточности отмечено не было.

Пертузумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело — связывает димеризующий домен HER2, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров HER2 с другими рецепторами данного семейства (HER1, HER3 и HER4) [26]. Механизм его действия отличен от трастузумаба, т. к. препарат действует путем ингибирования димеризации рецепторов. В предклинических исследованиях было показано наличие синергизма двух препаратов, а также способность пертузумаба подавлять опухолевый рост в отсутствие гиперэкспрессии HER2. Это позволило предположить, что комбинированное использование двух препаратов может преодолеть резистентность к трастузумабу у больных HER2-положительным РМЖ. Рандомизированное исследование второй фазы NeoSphere [31] было разработано для оценки противоопухолевой активности и переносимости комбинаций доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба

(ТНР) по сравнению с трастузумабом и пертузумабом (НР), доцетакселом и пертузумабом (ТР) и доцетаксела с трастузумабом. Препараты вводились внутривенно каждые 3 недели: пертузумаб — 840 мг нагрузочная доза, затем в дозе 420 мг; трастузумаб — 8 мг/кг нагрузочная доза, затем по 6 мг/кг; доцетаксел — 75 мг/м² с эскалацией до 100 мг/м², если начальная доза хорошо переносилась. После операции все пациентки получали трастузумаб до 1 года и три цикла FEC. В случае неoadъювантного введения только трастузумаба и пертузумаба (НР) пациентки получали после операции комбинацию трастузумаба и FEC. Полная морфологическая регрессия наблюдалась достоверно чаще (P=0,014) при комбинированном использовании доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба (ТНР), при этом комбинация хорошо переносилась, случаев кардиальной токсичности не отмечено. Эти данные и результаты двух исследований при метастатическом РМЖ [32, 33] дают убедительные доказательства того, что двойная блокада HER2-рецепторов имеет высокую эффективность и вскоре может стать стандартом лечения.

В течение последних пятнадцати лет произошел значительный прогресс в лечении больных HER2-положительным РМЖ [34]. Арсенал онкологов пополнился высокоэффективными таргетными препаратами, демонстрирующими успешный контроль над болезнью, обеспечивающими удовлетворительное качество жизни и увеличение ее продолжительности. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа: какое сочетание анти-HER2-агентов является оптимальным; какой режим химиотерапии является лучшим для использования с этими агентами; можно ли избежать химиотерапии у некоторых пациентов при использовании двойной блокады рецепторов; каково значение двойного HER2-блока при сочетании с эндокринной терапией у HER2-положительных больных с положительными рецепторами эстрогенов?

До сих пор не определены надежные предикторные биомаркеры при назначении конкретного анти-HER2-агента или их комбинации. Все это является бесспорным основанием для продолжения интенсивных исследований таргетных препаратов на этапе неoadъювантной терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы.

Литература

- Bear H. D. Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin. Oncol.* — 1998; 25: 3.
- Hortobagyi G. N., Blumenschein G. R., Spanos W. et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer.* — 1983; 51: 763.
- Hortobagyi G. N., Ames F. C., Buzdar A. U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* — 1988; 62: 2507.
- Hortobagyi G. N. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer.* — 1990; 66: 1387.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* — 1998; 16: 2672.
- Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* — 2001; 30: 96-102.
- Bear H. D., Anderson S., Brown A. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* — 2003; 21: 4165-4174.
- Van der Hage J. A., van de Velde C. J. H., Julien J-P et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* — 2001; 19:4224-4237.
- Mieog S., van der Hage J., van de Velde C. J. H. Preoperative Chemotherapy for Women with Operable Breast Cancer (Review) 1. John Wiley & Sons, Ltd. January 24 [epub ahead of print], DOI: 10.1002/14651858. CD005002.
- Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. M. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* — 1999;17: 460-469.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S-W et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* — 2006; 24: 1037-1044.
- von Minckwitz G., Kaufmann M., Kümmel S. et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline- taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res.* — 2009; 69 (suppl.): 79.
- Ring A. E., Smith I. E., Ashley S. et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* — 2004; 91: 2012-2017.
- Colleoni M. Preoperative systemic treatment: Prediction of responsiveness. *Breast* 2003; 12 (suppl 1, abstr S35): S13.
- Esserman L. J., Perou C., Cheang M. et al. Breast cancer molecular profiles and tumor response of neoadjuvant doxorubicin and paclitaxel: The I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657). *ASCO Meeting Abstracts*, 2009 (LBA515).
- Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* — 2001; 344: 783.
- Pritchard K. I., Messersmith H., Elavathil L. et al. HER2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* — 2008; 26: 736-744.
- Di Leo A., Desmedt C., Bartlett J. M. S. et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* — 2011;12: 1134-1142.
- Hayes D. F., Thor A. D., Dressler L. G. HER2 and response to paclitaxel in node- positive breast cancer. *N Engl J Med.* — 2007; 357: 1496-1506.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Bear H. D. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* — 2007; 18:1927-1934.
- Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* — 2005; 23:3676-3685.
- Buzdar A. U., Valero V., Ibrahim N. K. et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor-2 positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* — 2007;13: 228-233.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone,

- in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. — 2010; 375: 377-384.
24. Untch M., Rezai M., Loibl S. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. — 2010; 28: 2024-2031.
25. von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2015-2023.
26. Семенова А. И. Основные принципы системной терапии позитивного рака молочной железы. *Практическая онкология*. – Т.11. – №4. – 2010. – с. 239-246.
27. Johnston S., Trudeau M., Kaufman B. et al Phase II study of predictive biomarker profails for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol*. — 2008; 26: 1066-1072.
28. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. — 2012; 379: 633-640.
29. Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. — 2012; 13: 135-144.
30. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in HER2 positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. — 2012; 30: 1989-1995.
31. Gianni L., Pienkowski T., Im Y-H et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). *Cancer Res*. — 2010; 70 (24 Suppl.): Abstr S3-2.
32. Baselga J., Cortés J., Kim S-B et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. — 2012; 366: 2.
33. Blackwell K. L., Burstein H. J., Storniolo A. M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. — 2010; 28:
34. Sousa B., Cardoso F. Neoadjuvant treatment for HER2-positiv and tripl-negativ breast cancer. *Ann Oncol*. — 2012; 23: 237-242.

Лучевая терапия после радикальной простатэктомии: когда и для кого?

ДЕНЬГИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ПАНЧЕНКО СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ, РОДИОНОВ ВАЛЕРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

Радикальная простатэктомия способна обеспечить великолепный локальный контроль у больных с локализованным раком предстательной железы.

Но части пациентов с отягощающими факторами (экстракапсулярное распространение опухоли (pT3a), инвазия семенных пузырьков (pT3b)

или наличие опухолевых клеток в линии резекции (R1) и др.) потребуется проведение послеоперационной лучевой терапии. Наиболее дискуссионный вопрос касается сроков её проведения (непосредственно в послеоперационном периоде или отсроченно, при увеличении уровня PSA), а также критериев отбора кандидатов на это лечение.

В статье рассматриваются аргументы «за» и «против» адъювантной лучевой терапии применимо к условиям и возможностям российских онкологических лечебных учреждений.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, адъювантная лучевая терапия.

Контактная информация:

Н.В.Деньгина, indigo171201@yahoo.com

С.В.Панченко, pan63ch@yandex.ru

В.В.Родионов, dr.valery.rodionov@gmail.com

ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск. Ульяновский государственный университет, кафедра онкологии и лучевой диагностики.

Хирургическое искусство в онкологии движется ввысь, к беспредельному совершенству. Руки опытного хирурга, при помощи ли суперсовременной аппаратуры и роботизированных установок или без оных, способны избавить онкологического больного от опухоли, в каком бы органе она ни находилась. В ряде случаев мастерства этих рук бывает достаточно, чтобы после операции и периода реабилитации пациент надолго, если не на всю жизнь, вернулся к своему привычному образу жизни и активной деятельности. В частности, это касается лечения «святая святых» мужского малого таза — предстательной железы. Радикальная простатэктомия уже довольно давно и прочно вошла в нашу жизнь; она способна обеспечить великолепный локальный контроль у больных с локализованным процессом,

когда опухоль не выходит за пределы капсулы. Однако примерно у трети, казалось бы, удачно прооперированных пациентов впоследствии развивается биохимический рецидив [1], который определяется как прогрессивное увеличение уровня PSA ещё до момента клинической манифестации опухоли или её детекции с помощью какого-либо метода лучевой диагностики. Если же в результате морфологического исследования выявляются такие отягощающие прогноз факторы, как экстракапсулярное распространение опухоли (pT3a), инвазия семенных пузырьков (pT3b) или наличие опухолевых клеток в линии резекции (R1), то риск рецидива возрастает до 50-70% [2], поскольку у подавляющего большинства таких больных имеется остаточная опухоль в ложе удалённого органа. Именно поэтому

пациент, перенёсший радикальную простатэктомию, в дальнейшем по жизни идёт под чутким контролем не только прооперировавшего его уролога, но и другого специалиста, способного эффективно повлиять на результаты локального лечения, — лучевого терапевта. Что же касается того, КОГДА радиотерапевт должен вмешаться в лечебный процесс, — это вопрос, который традиционно вызывает большое количество споров у онкологов.

Сценарий номер один — послеоперационная, или адъювантная, лучевая терапия, традиционно проводимая в ближайшие сроки после операции и восстановления пациента. Сценарий номер два — отсроченная, или спасательная, лучевая терапия, проведение которой обусловлено ростом уровня простат-специфического антигена. Какому же из них отдать предпочтение? Каковы основные критерии отбора кандидатов для того или иного варианта облучения?

Тот факт, что лучевая терапия действительно эффективна в лечении больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии, был доказан тремя рандомизированными исследованиями: EORTC 22911 [3], SWOG 8794 [4], ARO 96-020 [5]. Критерии включения в них были схожими, в основном, это были пациенты с pT3N0, перенёсшие радикальную простатэктомию и адъювантную лучевую терапию в дозе 60-64Гр либо оставленные под динамическим наблюдением в послеоперационном периоде; однако имелись и некоторые расхождения в критериях. К примеру, в исследование EORTC были включены и пациенты с pT2R1, тогда как остальные два подразумевали анализ результатов лечения только больных с pT3R0/R1. Процент больных с положительным краем резекции в целом был достаточно высок во всех исследованиях (от 63% до 68%), но при этом стоит отметить, что уровень PSA на момент отбора для адъювантного лечения варьировал, и порой значительно. Так, в немецком ARO 96-020 только больные с уровнем PSA < 0,1 нг/мл проходили отбор, тогда как в EORTC исследовании 11% пациентов имели уровень > 0,2 нг/мл на момент рандомизации, а в исследовании SWOG этот процент был и того выше — 34%. Если учесть тот факт, что Американская и Европейская ассоциации уроло-

гов рассматривают уровень PSA $\geq 0,2$ нг/мл после простатэктомии как биохимический рецидив (подтверждённый результатом повторного анализа PSA > 0,2 нг/мл), то в таких ситуациях лучевая терапия может быть обозначена не как «классическая» адъювантная, а, скорее, как ранняя спасательная.

Вообще, рак предстательной железы — это тот уникальный случай в онкологии, когда врачи имеют в своём распоряжении чрезвычайно чуткий индикатор — серологический маркер PSA, позволяющий оценить непосредственные результаты лечения и предсказать вероятность рецидива порой задолго до его клинического проявления. В идеале, после адекватной простатэктомии, когда ткань железы удалена, уровень PSA не должен определяться в течение минимум 30 дней; его период полувыведения не превышает 3,15 дней [7]. Таким образом, даже минимальный регистрируемый уровень PSA предполагает наличие остаточной ткани опухоли и/или существование отдалённых её метастазов, и эта ситуация уже может квалифицироваться как рецидив.

Тем не менее, все три исследования показали, что лучевая терапия, как немедленная послеоперационная, так и отсроченная, весьма эффективна в плане увеличения безрецидивной выживаемости, но при этом явные преимущества в выживаемости без биохимического рецидива не менее чем в 20% за 5-летний период были отмечены именно в группах больных, получавших «классическую» адъювантную лучевую терапию. В одном из них, продемонстрировавшем отдалённые десятилетние результаты лечения (SWOG 8794), показатели общей выживаемости в группе адъювантной лучевой терапии оказались значительно лучше в сравнении с группой наблюдения, 74% против 66%, а средняя выживаемость — 15,2 года против 13,3 лет. Эти же авторы отметили и увеличение продолжительности жизни без метастазов в той же группе больных (84% vs 69%; HR, 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.94; p=0.016).

Однако возникает вопрос: учитывая столь явную эффективность лучевой терапии после радикальной простатэктомии, вне зависимости от наличия или отсутствия биохимического рецидива в послеоперационном периоде, а также существование такого чуткого серо-

логического «помощника», как PSA, способно-го чётко уловить момент прогрессирования при условии регулярного обследования больного, стоит ли всем больным при наличии обозначенных факторов риска планировать лучевую терапию сразу после операции? Эквивалентны ли результаты отсроченного облучения, назначаемого при регистрации раннего биохимического рецидива, таковым при проведении «классической» адьювантной лучевой терапии? К сожалению, ни одно из вышеупомянутых исследований не содержит чёткого ответа на эти вопросы.

Основные аргументы учёных-приверженцев отсроченного облучения следующие:

1. Далеко не все пациенты с рТЗ или позитивным хирургическим краем спрессируют в ближайшие после операции годы. Так, по данным ARO 96-020, биохимический рецидив наблюдался только у 40% больных в группе наблюдения за 4 года. При своевременном проведении лучевой терапии более чем у половины из этой категории больных удастся достичь пятилетней безрецидивной выживаемости. Из тех больных, у кого будет зарегистрирована биохимическая прогрессия, не у всех разовьётся клинически явный рецидив. Кроме того, довольно низкий процент больных с отдалёнными метастазами (16% за 10 лет, по данным SWOG 8794) в группе наблюдения также наводит на мысль об ограничении количества облучаемых больных. Следовательно, у солидного числа пациентов можно избежать и негативных последствий лучевой терапии, прежде всего со стороны мочеполовой сферы и кишечника, а также эректильной дисфункции и развития вторичных опухолей.

2. Вышеупомянутые осложнения зарегистрированы и описаны всеми тремя исследованиями. Хотя выраженная степень токсичности (III и более) отмечена у относительно небольшого количества больных по истечении максимального срока наблюдения (EORTC 22911: 4,2% против 2,6%), общий процент больных с I-II степенью осложнений со стороны кишечника и мочевыводящих путей был значительно больше в группе лучевой терапии, нежели в группе наблюдения с отсроченным облучением (EORTC 22911: 64.9% vs. 54.3%, $p=0.005$; ARO 96-020: 21.9% vs 3.7%, $p<0.0001$). Развитие осложнений, особенно выраженных, может

в буквальном смысле нивелировать потенциальные преимущества адьювантного облучения, резко ухудшив качество жизни.

3. В экономическом плане выжидательная тактика также выглядит более предпочтительной: не нужно проводить затратное лечение (а впоследствии, возможно, и лечение лучевых осложнений), которое у ряда пациентов оказывается абсолютно необязательным.

Но есть и ряд аргументов сторонников адьювантной лучевой терапии, с которыми также сложно не согласиться.

1. Полностью удалить всю ткань предстательной железы с опухолью крайне сложно, если вообще возможно. Во многих случаях, и особенно при выявлении отягощающих факторов (инвазия капсулы, семенных пузырьков, опухолевый рост в линии резекции), резидуальная, пусть микроскопических размеров, опухоль остаётся в хирургическом ложе. И эта опухоль может стать первопричиной локального рецидива. Определённое количество жизнеспособных клеток может благополучно размножаться в ложе удалённого органа, даже если при этом уровень PSA остаётся нерегистрируемым. Когда же показатели PSA после простатэктомии начинают прогрессивно возрастать, то, если лечения не проводить, вероятность развития отдалённых метастазов взлетает до 60% (а по данным других авторов, и ещё выше), а риск смерти от рака предстательной железы за ближайшие 10 лет увеличивается до 20% (11,12).

Не стоит скрывать и тот факт, что опыт и профессионализм хирургов могут быть абсолютно различными, даже в пределах одного лечебного учреждения, в котором радикальные простатэктомии, лапароскопические либо открытые, практикуются широко. В мультицентрическом исследовании Secin et al [9] показано, что количество радикальных простатэктомий, выполненных с «чистым» хирургическим краем, постепенно возрастает по мере увеличения личного опыта хирурга, хотя авторы при этом настаивают, что профессионализм не есть простое накопление количества произведённых операций. Даже опытный хирург может постоянно повторять одну и ту же интраоперационную техническую ошибку, не улучшая тем самым результаты своих оперативных вмешательств. Профессиона-

лизм хирурга основан на постоянном анализе качества сделанного, выявлении собственных погрешностей, совершенствовании технических аспектов. Увы, это качество — стремление к анализу и самосовершенствованию — присуще далеко не каждому.

2. Логично предположить, что чем меньше объём резидуальной опухоли, тем более эффективным будет локальное воздействие на неё. Эта ситуация как раз и наблюдается в раннем послеоперационном периоде. Отсрочивая момент облучения, дожидаясь роста уровня PSA, мы тем самым позволяем опухоли не только прочно «обосноваться» в ложе удалённого органа, но и благополучно расти и метастазировать. Вышесказанное подтверждается серией различных исследований. Так, Catton et al. [6] показали, что среди больных рТ3R1/R0 послеоперационная лучевая терапия позволяет добиться 5-летнего локального контроля у 95% пациентов, а отсроченное облучение у больных с пальпируемой рецидивной опухолью — только у 59%. Широко известный анализ Stephenson et al. [10] продемонстрировал, что уровень PSA до начала лучевой терапии является прогностическим фактором, определяющим вероятность последующего прогрессирования: процент больных без биохимического рецидива за 6-летний период, которым лучевая терапия была начата при показателях PSA менее 0,5 нг/мл, оказался почти в 2 раза выше по сравнению с теми, у кого PSA превышал 0,5 нг/мл (48% против 26%). Таким образом, в идеале, лучевая терапия должна быть назначена, когда уровень PSA минимален или хотя бы не превышает данный порог, т. е. максимально приближена к адьювантной ситуации.

3. Данные любых исследований можно трактовать и двояко, и тройко, но, тем не менее, результаты трёх рандомизированных исследований обеспечили нам 1 уровень доказательности в отношении преимуществ адьювантной лучевой терапии после радикальной простатэктомии как в плане улучшения показателей выживаемости без биохимической прогрессии и без отдалённых метастазов, так и в отношении общей выживаемости. Более поздние исследования подтвердили эти данные: в частности, выводы мультицентричного анализа Trabulsi et al. [8], основанного на сопоставлении результатов лечения 192 больных

с рТ3-4N0, свидетельствуют о значительном снижении риска биохимической прогрессии при проведении немедленной лучевой терапии в сравнении с отсроченной.

4. Вышеупомянутые рандомизированные исследования были инициированы и проведены ещё в эру, когда 3-D конформная лучевая терапия и технология IMRT не были широко распространены и внедрены в повседневную практику большинства лечебных онкологических учреждений. Облучение области простатической ямки проводилось традиционно широкими (9x9 см, 10x10 см) полями с захватом большого объёма здоровых тканей. С тех пор многое изменилось. Современная техника для лучевой терапии и предлучевой подготовки позволяет более точно сконцентрировать энергию излучения в зонах риска: в области ложа простаты, уретровезикального анастомоза, малого объёма окружающих тканей — с избеганием при этом облучения значительной части мочевого пузыря, прямой кишки. Научными сообществами разработаны и одобрены рекомендации в отношении клинических объёмов облучения. Размеры полей уменьшились практически вдвое. Всё это позволяет предположить, что в ближайшее время при повсеместном внедрении современных технологий в рутинную практику процент осложнений после адьювантной лучевой терапии будет минимален. Кроме того, дозы, применяемые для послеоперационного облучения (в среднем 60-64 Гр), как правило, ниже, чем при проведении отсроченной лучевой терапии после регистрации биохимического рецидива (68-72 Гр).

5. Ещё одно преимущество проиллюстрировано SWOG 8794 и касается назначения гормонального лечения. Адьювантная лучевая терапия позволяет отсрочить момент назначения гормонов (за 5-летний промежуток времени 9% больных из группы лучевой терапии было начато гормональное лечение, в сравнении с 20% в группе наблюдения, HR = 0.44, p < 0.001), что соответственно оказывает влияние и на качество жизни, и на экономические затраты и позволяет держать гормональное лечение в качестве резерва в течение более длительного срока.

Коль скоро нет единого мнения по этому вопросу, крайне желательно было бы обо-

значить ту группу больных, которым немедленная послеоперационная лучевая терапия показана в гораздо большей степени, нежели другим.

Эта группа, без сомнения, определяется клиническими и патоморфологическими находками в результате операции, хотя необходимо помнить, что, помимо идентификации степени злокачественности опухоли, такие показатели, как стадия процесса и состояние хирургического края могут весьма значительно варьировать среди заключений различных патоморфологов. Анализ по подгруппам исследования EORTC 22911, основанный на патоморфологических данных, показал, что, хотя пред- и послеоперационные уровни PSA, степень дифференцировки опухоли, инвазия семенных пузырьков и наличие опухолевых клеток в линии резекции являлись независимыми прогностическими факторами риска рецидива в группе динамического наблюдения, только статус хирургического края оказался единственным статистически значимым фактором прогноза величины влияния адъювантной лучевой терапии [13]. Правда, эти данные требуют подтверждения в следующих исследованиях. Несколько позднее в своём крупном обзоре 2011 года Swanson [14] рассмотрел значимость нескольких факторов риска, основываясь на данных многочисленных исследований, и пришёл к выводу, что практически все они имеют важное значение: больные с поражением семенных пузырьков, Gleason 8 баллов и выше, уровнем PSA до операции >10 нг/мл требуют обязательного дальнейшего облучения, равно как и пациенты с экстракапсулярным распространением опухоли и позитивным краем при Gleason 7 и выше. Дополнительные факторы риска, такие, как мультифокальность или большие размеры опухоли, тоже не позволяют оставить пациента просто под наблюдением, без лечения, но вот играет ли лучевая терапия ключевую роль в данных ситуациях — эта тема пока оставлена автором без конкретных рекомендаций.

История неоднократно показывала, что в неоднозначных, спорных ситуациях, касающихся тактики лечения, решающее слово часто остаётся за традициями конкретных лечебных учреждений, за существующими наци-

ональными стандартами лечения и зачастую за реалиями действительности.

В «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований» (2010 г.), разработанных и рекомендованных Ассоциацией онкологов России, из раздела, посвящённого лечению местнораспространённого рака предстательной железы стадии III (T3aNxM0), однозначно следует, что всем больным, прошедшим через операции радикальной или расширенной простатэктомии, лапароскопической тазовой лимфаденэктомии, показана последующая лучевая терапия и гормональная терапия. Вне зависимости от каких-либо патоморфологических находок, пред- или послеоперационного уровня PSA и т.д. Всё просто. И, возможно, не случайно.

В условиях России, где радикальные простатэктомии выполняются далеко не так широко и регулярно, как хотелось бы, в основном лишь в ограниченном количестве центров, где сложно найти урологов, овладевших этой техникой в совершенстве и уровень подготовки патоморфологов также варьирует весьма значительно, где этот вид оперативного вмешательства принято квалифицировать как высокотехнологичную медицинскую помощь, тогда как современные технологии облучения стремительно входят в нашу жизнь и становятся доступными всем региональным онкологическим учреждениям, стоит ли нам пренебрегать немедленной лучевой терапией и просто дожидаться роста PSA, уповая на возможную эффективность отсроченного облучения? Наконец, даже если наступит момент, когда радикальные простатэктомии станут широко доступны в большинстве регионов нашей необъятной страны, процесс регулярного динамического наблюдения за прооперированными пациентами может быть весьма затруднён по причине элементарной удалённости множества населённых пунктов от региональных центров.

Пока возникает ощущение, что чаша весов немедленного послеоперационного облучения выглядит весомее. В настоящее время проводится несколько исследований, призванных более точно обозначить роль адъювантной лучевой терапии в лечении больных местнораспространённым раком предстательной железы.

Литература

1. Han M., Partin A. W., Pound C. R., Epstein J. I., Walsh P. C. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* — 2001 Aug; 28 (3): 555-65.
2. Bottke D., de Reijke T. M., Bartkowiak D., Wiegel T. Salvage radiotherapy in patients with persisting/rising PSA after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur J Cancer* 45:148-157, 2009.
3. Bolla M., Van H. Poppel, Collette L. et al., Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 572-578, 2005.
4. Thompson I. M., Tangen C. M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, vol. 296, no. 19, pp. 2329-2335, 2006.
5. Wiegel T., Bottke D., Steiner U. et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*, vol. 27, no.18, pp. 2924-2930, 2009.
6. Catton C., Gospodarowicz M., Warde P., Panzarella T., Catton P., McLean M., Milosevic M. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol.* 2001 Apr; 59 (1): 51-60.
7. Partin A. W., Oesterling J. E.. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update. — 1994. *J Urol.* 1994; 152: 1358-68.
8. Trabulsi E. J., Valicenti R. K., Hanlon A. L. et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology.* — 2008 Dec; 72 (6): 1298-302.
9. Fernando P. Secin, Caroline Savage, Claude Abbou et al. The Learning Curve for Laparoscopic Radical Prostatectomy: An International Multicenter Study. *J Urol.* — 2010, December; 184 (6): 2291-2296
10. Stephenson A. J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* — 2007; 25: 2035-41.
11. Bianco F. J. Jr, Scardino P.T., Eastham J. A.. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function («trifecta»). *Urology.* — 2005; 66: 83-94.
12. Pound C. R., Partin A. W., Eisenberger M. A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* — 1999; 281: 1591-1597.
13. Collette L., vsn Poppel H., Bolla M. et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: Do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911) *Eur J Cancer* 41: 2662-2672, 2005.
14. Gregory P. Swanson, Joseph W. Basler. Prognostic Factors for Failure after Prostatectomy. *J Cancer* 2011; 2: 1-19.

Химиотерапия метастатических нейроэндокринных опухолей аранозой в монорежиме и в комбинации с капецитабином и темозоломидом

**ПОЛОЗКОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, ОРЕЛ НАДЕЖДА ФЕДОРОВНА, МАРКОВИЧ АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА,
КУЗЬМИНОВ АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ, ГОРБУНОВА ВЕРА АНДРЕЕВНА**

В статье представлены результаты клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности режимов химиотерапии на основе отечественного производного нитрозомочевины Аранозы, применяемых в качестве терапии 1-5 линии при метастатических нейроэндокринных опухолях (мНЭО) различной локализации.

Пациенты (n=49), включенные в исследование, получали один из 3-х режимов: Араноза в монорежиме (480-690 мг/м² внутривенно с 1-3 д. каждые 3 недели), Араноза в комбинации с капецитабином (Араноза, 500-760 мг/м² внутривенно в 1-2 д.; капецитабин, 2г/м²/сутки с 1-14 д. каждые 3 недели) и Араноза в комбинации с темозоломидом (Араноза, 450 мг/м² внутривенно в 1-2 д.; темозоломид, 100 мг/м²/сутки с 3-6 д. каждые 3 недели). Аранозу в монорежиме получили 20 пациентов, режим Араноза/капецитабин – 22 пациента, и режим Араноза/темозоломид – 7 пациентов. Суммарно было проведено 337 курсов химиотерапии. Согласно оценке эффективности режимов Араноза, Араноза/капецитабин, Араноза/темозоломид, частота объективного ответа составила 40%; 22,7%; 28,6% соответственно, контроль роста опухоли – 75%; 77,3%; 57,2% соответственно. Режимы отличались хорошей субъективной переносимостью. Наиболее частым побочным эффектом являлась гематологическая токсичность 1-2 степени. Таким образом, Араноза в монорежиме и в комбинации с другими цитостатиками (капецитабином и темозоломидом) обладает противоопухолевой активностью при мНЭО и характеризуется удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: Араноза, метастатические нейроэндокринные опухоли, капецитабин, темозоломид, химиотерапия.

Контактная информация:

С. А. Полозкова, клинический аспирант отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, elevana@list.ru

Н. Ф. Орел, ведущий научный сотрудник, д.м.н., ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, orel.nad@yandex.ru

А. А. Маркович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научно-консультативное отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, a-markovich@yandex.ru

А. Е. Кузьминов, научный сотрудник, к.м.н., ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, alexkouzminov@mail.ru

В. А. Горбунова, доктор медицинских наук, профессор. Заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, veragorbounova@mail.ru

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в различных органах из клеток диффузной эндокринной системы [1]. Большинство НЭО образуются в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе и брон-

холегочной системе [2]. Анализ базы данных Surveillance, Epidemiology, End Results показал, что заболеваемость НЭО в 2004 г. составила 5,25 на 100000 населения, а число больных НЭО за 29-летний период сбора сведений пре-

высило в США 100000 человек [1]. Заболеваемость НЭО у мужчин выше, чем у женщин (соотношение 2,6:1,8) [3]. Зачастую возникновение НЭО носит спорадический характер, реже НЭО могут быть ассоциированы с рядом наследственных синдромов: множественной эндокринной неоплазией типов 1 и 2, болезнью Гиппеля-Линдау, туберозным склерозом и нейрофиброматозом I типа [1].

Определение нейроэндокринной дифференцировки с помощью иммуногистохимического исследования помогает при постановке диагноза НЭО [4]. Общим маркером для всех НЭО является уровень хромогранина А в крови. Кроме того, при возникновении специфических симптомов диагностическую ценность может иметь определение конкретных гормонов и биологически активных веществ [5].

В клинической практике принято разделять НЭО на функционирующие и нефункционирующие [6]. Функциональная активность НЭО определяется на основании клинических симптомов и данных серологического исследования, а не по экспрессии иммуногистохимических

маркеров. Более того, не существует характерных гистологических признаков функционально активных НЭО [3]. Симптомы (приливы, диарея, фиброз клапанов правой половины сердца и брыжейки кишечника), связанные с гиперсекрецией и выбросом в системный кровоток гормонов и биологически активных веществ, ослабляются аналогами соматостатина; в настоящее время из препаратов этой группы доступны октреотид и ланреотид (последний в США одобрен только для лечения акромегалии).

Для НЭО предложен ряд гистологических классификаций (таблица 1).

Отсутствие единой терминологии и классификации НЭО с определением стадии и степени злокачественности опухоли затрудняет оценку методов лечения и сравнение результатов публикуемых исследований [3].

На ранних стадиях для излечения часто достаточно хирургического вмешательства [1]. К сожалению, из-за позднего выявления опухоли это часто оказывается невозможным, так как заболевание диагностируется уже при наличии метастазов. Однако и для этой группы

Таблица 1. Номенклатура и классификация нейроэндокринных опухолей

Дифференцировка и степень злокачественности	Число митозов ^a	Ki-67, % ^b	Традиционная классификация	Классификация ENETS/BO3	Классификация Moran et al. ⁶
Высоко-дифференцированные	< 2	≤ 2	Карциноид, опухоль из островковых клеток, (нейро) эндокринная опухоль ПЖ	Нейроэндокринная опухоль G1	Нейроэндокринный рак G1
Низкая степень злокачественности (G1)					
Промежуточная степень злокачественности (G2)	2-20	3-20	Карциноид, атипичный карциноид, ^c опухоль из островковых клеток, (нейро) эндокринная опухоль ПЖ	Нейроэндокринная опухоль G2	Нейроэндокринный рак G2
Низкодифференцированные	> 20	> 20	Мелкоклеточный рак	Нейроэндокринный рак G3, мелкоклеточный	Нейроэндокринный рак G3, мелкоклеточный
Высокая степень злокачественности (G3)			Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Нейроэндокринный рак G3, крупноклеточный	Нейроэндокринный рак G3, крупноклеточный

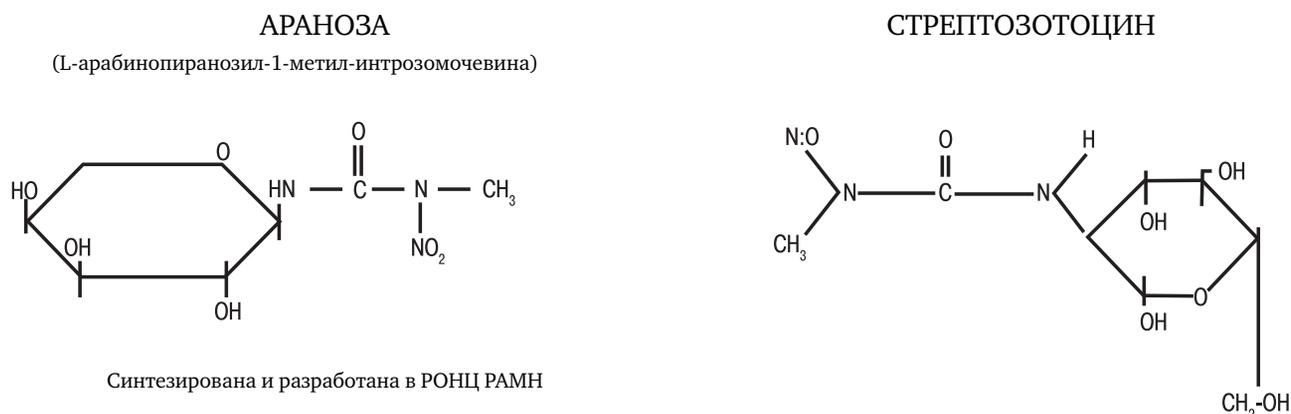
Сокращения: ENETS — European Neuroendocrine Tumor Society; ПЖ — поджелудочная железа.

^a На 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа. Одно поле зрения составляет 2 мм², необходимо оценить минимум 40 полей (при увеличении x 40) в областях с наибольшей плотностью митозов. Пограничные значения взяты из руководства по стадированию AJCC, 7-е издание [5].

^b Окраска антителами MIB1; процент от 2000 клеток опухоли в областях с наибольшим окрашиванием ядер. Пограничные значения взяты из руководства по стадированию AJCC, 7-е издание [5].

^c Термин «атипичный карциноид» применим только к НЭО легкого промежуточной степени злокачественности.

Рисунок 1. Структурные формулы стрептозотоцина и Аранозы



пациентов в некоторых случаях целесообразно хирургическое лечение с целью снижения опухолевого объема — циторедуктивная операция (debulking surgery) [7]. Большинство исследователей полагают, что паллиативную операцию следует проводить только если возможно удаление не менее 90% опухолевой массы, однако имеются сообщения о том, что и резекция меньшего объема улучшает отдаленные результаты [8]. При невозможности полного удаления опухоли и метастазов используются лекарственные методы лечения для контроля симптомов, остановки или торможения роста опухоли [7]. Эффективность системной химиотерапии при метастатических НЭО низкая, определяется локализацией первичной опухоли и степенью злокачественности [9]. Стрептозотоцин (2-деокси-2 (3-метил-3-нитрозомочевина) — препарат, одобренный Комитетом по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы [1]. Традиционные режимы для лечения НЭО поджелудочной железы включают стрептозотоцин+5-фторурацил, стрептозотоцин+доксорубицин и стрептозотоцин+5-фторурацил+доксорубицин. Следует иметь в виду, что RECIST критерии ответа, используемые сегодня, отличаются от тех критериев (нерадиографических), которые использовались в более старых исследованиях (например, клинический ответ и ответ со стороны размеров печени). Это частично объясняет разницу в частоте объективного ответа между более ранними и современными исследованиями. Очень высокая частота ответа в более

ранних исследованиях, вероятно, является результатом использования нестандартных критериев оценки. В современных клинических исследованиях частота объективного ответа при режимах на основе стрептозотоцина не превышает 39% с продолжительностью ремиссии 9,3 месяца [9]. Однако широкое применение стрептозотоцина по этому показанию сдерживается его токсичностью [1]. Данный препарат в Российской Федерации не зарегистрирован. Араноза (3- (α-L-арабинопиранозил-1) — 1-метил-1-нитрозомочевина) — отечественный алкилирующий препарат, который так же, как и стрептозотоцин, является сахаросодержащим производным нитрозомочевины. Структурные формулы стрептозотоцина и Аранозы представлены на рисунке 1.

По экспериментальным данным Араноза обладает более высокой противоопухолевой активностью, чем ее ближайшие структурные аналоги — стрептозотоцин и нитрозометилмочевина [10]. В связи с этим в отделении химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН у больных с метастатическими НЭО проводится изучение Аранозы и режимов на ее основе.

Материалы и методы исследования

В исследовании, проведенном на базе отделения химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, приняли участие 49 больных с метастатическими нейроэндокринными опухолями в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст — 52,6 года): 20 пациентов были

включены в группу Аранозы (ООО фирма «Глес», РФ) в монорежиме (с октября 2010 г. по февраль 2012 г.), 22 — в группу Араноза/капецитабин (Кселода®Ф. Хоффманн-Ля РошЛтд., Швейцария) (с марта 2006 г. по февраль 2012 г.) и 7-в группу Араноза/темозолomid (Темодал®Шеринг-ПлауЛабо Н. В., Бельгия) (с ноября 2011 г. по февраль 2012 г.). Исследователи выбирали режим химиотерапии для каждого больного: Араноза в монорежиме (480-690 мг/м² внутривенно с 1-3 д. каждые 3 недели), Араноза в комбинации с капецитабином (Араноза, 500-760 мг/м² внутривенно в 1-2 д.; капецитабин, 2 г/м²/сутки с 1-14 д. каждые 3 недели) или Араноза в комбинации с темозоломидом (Араноза, 450 мг/м² внутривенно в 1-2 д.; темозоломид, 100 мг/м²/сутки с 3-6 д. каждые 3 недели) в зависимости от соматического статуса, сопутствующих заболеваний, получаемой ранее химиотерапии. Все больные имели доступный (е) для оценки заболевания очаг (и), удовлетворительные показатели общего и биохимического анализов крови. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

До введения Аранозы проводилась премедикация ондансетроном в дозе 8 мг и дексаметазоном в дозе 4 мг. Раствор Аранозы готовили непосредственно перед инъекцией путем растворения содержимого флакона (500 мг) в 20 мл 5%-го раствора глюкозы.

В соответствии с условиями исследования при удовлетворительной переносимости цитостатиков лечение продолжали до достижения максимального эффекта и далее проводили два курса консолидирующей химиотерапии в тех же режимах. В случае достижения стабилизации после четырех курсов химиотерапии без нарастания положительной динамики проводили еще 2-3 курса аналогичной химиотерапии, при подтверждении стабилизации химиотерапию завершали. Также основаниями для прекращения лечения являлись прогрессирование опухолевого процесса, непереносимая токсичность и отказ больного от лечения.

У 18 пациентов (36,7%) наблюдался карциноидный синдром, у 41 (83,7%) отмечалось повышение биохимических показателей (уровня серотонина, хромогранина А в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче) при отсутствии клинических симптомов.

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов (n=49)

Параметры	Показатели
Пол, n (%):	
– мужчины	17 (34,7%)
– женщины	32 (65,3%)
Средний возраст (лет):	52, 6 (19,0-74,0)
Статус по шкале ECOG, n (%):	
0	7 (14,3%)
1	39 (79,6%)
2	3 (6,1%)
Локализация первичного очага, n (%):	
Поджелудочная железа	23 (46,9%)
Тонкая кишка	10 (20,4%)
Метастазы НЭО в печень без выявленного первичного очага (ВПО)	6 (12,2%)
Почка	3 (6,1%)
Слепая кишка	3 (6,1%)
Желудок	1 (2,05%)
Метастазы НЭО без выявленного первичного очага	1 (2,05%)
Печень	1 (2,05%)
Прямая кишка	1 (2,05%)
Подтверждение диагноза, n (%):	
Цитологическое	3 (6,1%)
Гистологическое	46 (93,9%)
Иммуногистохимическое	43 (87,8%)
Индекс пролиферации Ki-67 (n=43):	
менее 3%	4 (9,3%)
3 до 20% включительно	30 (69,8%)
более 20%	9 (20,9%)
Карциноидный синдром, n (%):	18 (36,7%)
Локализация метастазов n (%):	
Регионарные лимфатические узлы	44 (89,8%)
Печень	43 (87,8%)
Брюшина	5 (10,2%)
Кости	5 (10,2%)
Легкие	3 (6,1%)
Предшествующее лечение, n (%):	
Хирургическое лечение	31 (63,3%)
1 линия химиотерапии	9 (18,4%)
2 линии химиотерапии	6 (12,2%)
3 линии химиотерапии	3 (6,1%)
4 линии химиотерапии	1 (2,1%)
Иммунотерапия	14 (28,6%)
Биотерапия аналогами соматостатина	21 (42,9%)
Химиоэмболизация печеночной артерии	2 (4,1%)
Линия лечения, в которой использовалась Араноза, n (%):	
1	30 (61,2%)
2	9 (18,4%)
3	6 (12,2%)
4	3 (6,1%)
5	1 (2,1%)

В связи с этим 30 больных во время проведения химиотерапии с использованием Аранозы одновременно получали пролонгированные формы аналогов соматостатина в дозах от 20-40 мг 1 раз в 4 недели, начиная с 1 или последующих курсов химиотерапии (таблица 3).

Таблица 3. Использование пролонгированных аналогов соматостатина в процессе химиотерапии и номер курса, с которого начато их использование

Доза аналогов соматостатина и курс, с которого начато их использование	Количество пациентов (n=30)
20 мг	20
С 1 курса	15
С 2 курса	1
С 3 курса	3
С 5 курса	1
30 мг	6
С 1 курса	6
40 мг	4
С 1 курса	4

В процессе лечения оценку объективно эффекта проводили каждые 2 курса в соответствии с критериями RECIST, версия 1.0., с использованием визуализационных методов (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), биохимического ответа — путем определения динамики экскреции 5-ГИУК (5-гидроксипиридоксальной кислоты) в суточной моче, уровня хромогранина А и серотонина в периферической крови и симптоматического ответа перед началом каждого цикла лечения.

После завершения лечения у больных с эффектом и стабилизацией процесса проводилось обследование по указанным выше критериям каждые 3-4 месяца до регистрации прогрессирования (по критериям RECIST 1.0.).

Оценка безопасности лечения осуществлялась на основании регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака США — шкалы NCI-CTCAE, версия 3.0. В течение всего периода проведения химиотерапии осуществляли контроль показателей функции костного мозга, почек, печени и сердца.

Результаты исследования и обсуждение

За исследуемый период 49 пациентам было проведено 337 курсов химиотерапии с использованием различных схем химиотерапии, при этом 132 курса проведены с использованием Аранозы в монорежиме, 185 — по схеме Араноза/капецитабин и 20 — по схеме Араноза/темозоломид (таблица 4).

В таблице 5 представлена эффективность режимов химиотерапии на основе Аранозы

Таблица 4. Используемые схемы лечения и число курсов химиотерапии

	Схема	Число курсов	%
1	Араноза	132	39,2
2	Араноза/капецитабин	185	54,9
3	Араноза/темозоломид	20	5,9
Итого:		337	100

(оценка по шкале RECIST 1.0.). Частота объективного ответа в группах Араноза, Араноза/капецитабин, Араноза/темозоломид составила 40%; 22,7%; 28,6% соответственно, контроль роста опухоли (частота полных и частичных регрессий, а также стабилизации опухолевого процесса) — 75%; 77,3%; 57,2% соответственно. У одного пациента из группы Араноза/капецитабин достигнут полный эффект, подтвержденный гистологически.

Необходимо отметить, что у 2-х пациентов с химиоэмболизацией печеночной артерии (ХЭПА) в анамнезе после 2-х курсов химиотерапии на основе Аранозы (первая и вторая линия) зарегистрировано раннее прогрессирование заболевания.

Большинство опухолей (n=30) были высокодифференцированными, с индексом пролиферации Ki-67, равным 3-20% (G2). У 6 пациентов индекс пролиферации не был определен. Эффективность химиотерапии с использованием Аранозы в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 представлена в таблице 6.

У 17 (94,4%) из 18 пациентов был получен симптоматический эффект в виде уменьшения

Таблица 5. Эффективность использования Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином/темозоломидом у больных мНЭО (n=49)

Оценка по шкале RECIST 1.0.	Араноза (n=20)	Араноза/капецитабин (n=22)	Араноза/темозоломид (n=7)
Полная регрессия (ПР)	0	1 (4,5%)	0
1 линия	0	1	0
Частичная регрессия (ЧР)	8 (40%)	4 (18,2%)	2 (28,6%)
1 линия	4	2	2
2 линия	2	2	0
3 линия	2	0	0
Стабилизация заболевания (СЗ)	7 (35%)	12 (54,6%)	2 (28,6%)
1 линия	3	11	2
2 линия	1	1	0
3 линия	2	0	0
4 линия	1	0	0
1-14% по RECIST	5	8	2
15-29% по RECIST	2	4	0
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	5 (25%)	5 (22,7%)	3 (42,8%)
1 линия	0	4	0
2 линия	2	1	1
3 линия	2	0	0
4 линия	0	0	2
5 линия	1	0	0

частоты стула, приливов жара, интенсивности болевого синдрома. Из них у 6 (33,3%) эффект оценен в период, когда пациенты получали только химиотерапию.

У 25 (61%) из 41 больных с повышением биохимических показателей (уровня серотонина, хромогранина А в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче) наблюдался биохимический ответ в виде их снижения, у 15 (36,6%) пациентов оценить биохимический ответ на лечение оказалось невозможно.

При изучении токсичности проводимой химиотерапии проанализировано 337 курсов химиотерапии. В таблице 7 представлены данные о токсичности по группам лечения (Араноза, Араноза/капецитабин, Араноза/темозоломид).

Следует отметить удовлетворительную субъективную переносимость режимов на осно-

Таблица 6. Эффективность лечения в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 (n=43)

Оценка по шкале RECIST 1.0.	Ki-67<3% (n=4)	Ki-67=3-20% (n=30)	Ki-67>20% (n=9)
ПР	–	–	–
ЧР	–	11	3
СЗ	2	15	1
ПЗ	2	5	5

ве Аранозы. Гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией и тромбоцитопенией 1 и 2 степеней. Максимальное снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов приходилось на 15-21 день от начала химиотера-

пии. Что касается гематологической токсичности 3-4 степени, то в группе Аранозы в монорежиме тромбоцитопения и нейтропения возникали чаще, что, вероятно, связано с большей дозой Аранозы в данном режиме. Случаев фебрильной нейтропении не было отмечено ни у одного пациента. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения химиотерапии. Одному пациенту из-за длительно сохраняющейся тромбоцитопении 3-4 степени в течение 5 суток проведено переливание 1 дозы тромбоконцентрата для соблюдения интервала между введениями цитостатиков. Анемии были невыраженными и не влияли на ход лечения.

Негематологические осложнения были представлены тошнотой, астенией, ладонно-подошвенным синдромом 1-2 степени, гепатотоксичностью: гипербилирубинемией и повышением уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы)/АСТ (аспартатаминотрансферазы) 1-2 степени (таблица 7) и не требовали коррекции проводимой терапии. У одного пациента лечение капецитабином было прекращено из-за кардиологической токсичности в виде частых желудочковых экстрасистол, что потребовало перевода в группу Аранозы в монорежиме. При лечении Аранозой в монорежиме эпизодов желудочковой экстрасистолы зафиксировано не было. В дальнейшем, в отношении эффекта, пациент оценивался в группе монотерапии Аранозой. Случаев нефротоксичности не было отмечено ни у одного больного, в то время как по литературным данным при использовании стрептозотцина нефротоксичность наблюдается в 65% [11].

Увеличение интервала между курсами химиотерапии на 7-14 дней вследствие побочных эффектов потребовалось при проведении 19 курсов в группе Аранозы в монорежиме (из них 3 курса в связи с повышением трансаминаз (АЛТ/АСТ), 14 курсов — в связи с тромбоцитопенией и 2 курса — в связи с нейтропенией), 12 курсов — в группе Араноза/капецитабин (из 11 — в связи с тромбоцитопенией и 1 — в связи с нейтропенией). В группе Араноза/темозоломид ни один из курсов химиотерапии не был отложен.

Исходно доза Аранозы была меньше запланированной на 25-30% у 3-х пациентов в связи с низким показателем индекса массы тела (ИМТ), массивным поражением ткани печени

метастатическим процессом и общим состоянием ECOG 2.

В процессе лечения редуцировать дозу Аранозы на 25-30% понадобилось у 4 пациентов в группе Аранозы в монорежиме вследствие тромбоцитопении 3-4 степени (при этом доза препарата исходно составляла 530-690 мг/м² в 1-3 дни) и у 1 пациента в группе Араноза/капецитабин (исходная доза Аранозы — 600-650 мг/м² в 1-2 д.) вследствие тромбоцитопении 4 степени. Редукций доз препаратов в группе Араноза/темозоломид не проводилось.

В настоящее время из 49 пациентов 13 продолжают лечение, 10 находятся в состоянии ремиссии без признаков прогрессирования, у 21 пациента зарегистрировано прогрессирование заболевания (у 13 — в процессе лечения, у 8 — в процессе наблюдения после завершения лечения с определенным эффектом), одна пациентка умерла в период наблюдения через 3 месяца после завершения лечения в связи с нарушением ритма сердца. Среднее время до прогрессирования составило 6,3 мес. (от 2 до 17 мес.) (n=21). Проследить течение заболевания после завершения лечения режимами на основе Аранозы у 4-х пациентов не удалось. Данные пациенты в анализ выживаемости не вошли.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и переносимости режимов на основе Аранозы при метастатических НЭО различной локализации. Частота объективного ответа в группах Араноза, Араноза/капецитабин, Араноза/темозоломид составила 40%; 22,7%; 28,6% соответственно, контроль роста опухоли (частота полных и частичных регрессий, а также стабилизации опухолевого процесса) — 75%; 77,3%; 57,2% соответственно. Следует отметить, что даже в группе больных с исчерпанными ранее возможностями лекарственной терапии (ранее многократно получавших цитостатики, а также иммунотерапию) было возможно достижение объективного, биохимического и симптоматического эффектов. Режимы на основе Аранозы характеризовались удовлетворительной переносимостью. Наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность.

Таблица 7. Токсичность режимов с Аранозой (по курсам: n=337)

	Степень	Араноза (n=132)	Араноза/ капецитабин (n=185)	Араноза/ темозолomid (n=20)
Нейтропения	1	8 (6,1%)	6 (3,2%)	2 (10,0%)
	2	3 (2,3%)	10 (5,4%)	0
	3	2 (1,5%)	1 (0,5%)	0
	4	6 (4,5%)	0	0
Тромбоцитопения	1	30 (22,7%)	18 (9,7%)	0
	2	3 (2,3%)	1 (0,5%)	2 (10,0%)
	3	2 (1,5%)	2 (1,0%)	0
	4	5 (3,8%)	0	0
Анемия	1	1 (0,8%)	2 (1,0%)	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
Повышение АСТ/АЛТ	1	23 (17,4%)	14 (7,6%)	1 (5,0%)
	2	1 (0,8%)	2 (1,0%)	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
Гипербилирубинемия	1	7 (5,3%)	13 (7,0%)	0
	2	0	1 (0,5%)	0
	3	0	1 (0,5%)	0
	4	0	0	0
Кардиотоксичность	1	0	2 (1,0%)	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
Тошнота	1	1 (0,8%)	2 (1,0%)	3 (15,0%)
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
Астения	1	7 (5,3%)	1 (0,5%)	0
	2	0	3 (1,6%)	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	1	0	12 (6,5%)	0
	2	0	2 (1,0%)	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0

Литература

1. Matthew H. Kulke, Lillian L. Siu, Joel E. Tepper, George Fisher, Deborah Jaffe, Daniel G. Haller, Lee M. Ellis, Jacqueline K. Benedetti, Emily K. Bergsland, Timothy J. Hobday, Eric Van Cutsem, James Pingpank, Kjell Oberg, Steven J. Cohen, Mitchell C. Posner, James C. Yao. Будущие подходы к лечению нейроэндокринных опухолей: консенсусные рекомендации встречи по планированию клинических исследований нейроэндокринных опухолей, проведенной Национальным институтом рака США // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Том 5, 2. — С. 160-169.
2. Maggard M.A., O'Connell J.B., Ko C.Y. Updated population-based review of carcinoid tumors // *Ann Surg.* — 2004. — 240. — P. 117-122.
3. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *Praxis.* — 2007. — Vol. 96, 1-2. — P. 19-28.
4. David S. Klimstra, MD, Irvin R. Modlin et al. Необходимый минимум данных в заключении морфолога при нейроэндокринных опухолях. Результаты дельфийского голосования // *The American Journal of Surgical Pathology.* — 2010. — Том 34, 3, март 2010. — С. 300-311.
5. Pavel M. Дилемма диагноза — роль врачей различных специальностей // *Consilium Medicum.* — 2009. — Экстравыпуск. — С. 8-9.
6. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Гахраманов А. Д. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // *Эффективная фармакотерапия.* — 2010. — 2. — С. 14-18.
7. Горбунова В. А., Орел Н. Ф. Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // *Эффективная фармакотерапия.* — 2010. — 2. — С. 30-33.
8. Saxena A., Chua T.C., Sarkar A. et al. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms support an aggressive surgical approach // *Surgery.* — 2011. — 149 (2). — P. 209-220.
9. Kouvaraki M.A., Ajani J.A., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 22 (23). — P. 4762-4771.
10. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н. Новые противоопухолевые препараты, созданные в России. Этюды химиотерапии. Юбилейный сборник, посвященный 40-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН/Под редакцией проф. В. А. Горбуновой. — Москва. — 2000. — С. 22-47.
11. Eriksson B., Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas // *Br J Surg.* — 2000. — 87. — С. 129-131.

Местнораспространенный рак орофарингеальной зоны: настоящие перспективы таргетной терапии

**ВЕЛЬШЕР ЛЕОНИД ЗИНОВЬЕВИЧ, КОСМИНИН АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ,
ДУДИЦКАЯ ТАТЬЯНА КОНСТАНТИНОВНА, БЯХОВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ**

В работе представлены данные клинического исследования 102 пациентов (96 мужчин, 6 женщин) трудоспособного возраста (40-70 лет), страдающих местнораспространенным раком орофарингеальной области. Показан современный подход в лечении этих больных в виде применения таргетной терапии в неоадьювантном режиме с учетом биологического профиля опухоли. Это позволяет улучшить качество жизни, оптимизировать послеоперационную реабилитацию и психо-социальную адаптацию больных.

Ключевые слова: орофарингеальный рак (oropharynx cancer), таргетная терапия (targeted therapy), качество жизни (quality of life).

Контактная информация:

Л. З. Вельшер — д.м.н., проф., руководитель онкологического центра департамента здравоохранения ОАО «РЖД», заслуженный врач РФ, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

А. А. Космынин — ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, e-mail: kosmos-83@list.ru

Т. К. Дудицкая — д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, e-mail: tkdud@yandex.ru

М. Ю. Бяхов — д.м.н., проф., руководитель отделения химиотерапии Онкологического центра НУЗ ЦКБ №2 имени Н. А. Семашко ОАО «РЖД», e-mail: byakhov@mail.ru

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает шестое место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований. Ежегодный прирост заболевших составляет 600000 случаев [18]. В Российской Федерации заболеваемость карциномой орофарингеальной зоны с 1997-2007 годы увеличилась с 24,7 до 29,6 на 100000 населения. Доля запущенных случаев заболевания выросла с 26,4% до 31,2%, летальность составляет 15,6% [8]. Наиболее частыми локализациями рака головы и шеи являются полость рта, рото- и гортаноглотка, гортань [4,5]. Более чем в 70% случаев пациенты обращаются заме-

дицинской помощью с запущенными формами заболевания (III, IV стадии), при которых проведение радикального лечения невозможно или резко ограничено [18,19]. Хирургическое вмешательство для этой категории больных требует проведения расширенно-комбинированных операций, которые носят «калечащий» характер, что значительно ухудшает качество жизни. Лучевая терапия в сочетании с оперативным лечением либо в самостоятельном виде с использованием высоких доз облучения сопровождается развитием тяжелых осложнений (ксеростомия, дисфагия, мукозиты и др.), что ограничивает возможности ее примене-

ния, затрудняет психо-социальную адаптацию и реабилитацию этих больных.

Кроме того, при комбинированном лечении больных ПРГШ в 10-30% случаев возникает местный рецидив, включая тех, у которых края резекции при гистологическом исследовании были без признаков опухоли, что указывает на возможное субклиническое системное распространение опухоли еще до стадии генерализации. В связи с этим возрастает роль комплексного подхода в лечении этих больных с использованием не только хирургии и лучевой терапии, но и лекарственных методов лечения, т.е. системного воздействия на опухолевые клетки.

Химиотерапия у больных ПРГШ долгое время применялась с паллиативной целью при неоперабельных распространенных опухолевых процессах, чаще рецидивного характера, с наличием отдаленных метастазов.

Все применяемые современные схемы полихимиотерапии с использованием препаратов платины, 5-фторурацила (5-ФУ), таксанов обеспечивают уровень объективных ответов только лишь на 30-40%, не увеличивая продолжительности жизни больных. Низкая чувствительность опухолей заставляет искать новые возможности комплексного лечения [3,6,7].

Новейший этап истории противоопухолевой терапии отсчитывается с середины 1990-х годов, хотя его основы были заложены достижениями фундаментальной биологии предшествующих двух десятилетий [2]. В этих исследованиях были раскрыты молекулярные механизмы регулирования пролиферации и дифференцировки клеток, что позволило разработать лекарственные препараты с принципиально новым механизмом действия [1].

В отличие от классических цитостатиков, основой действия которых является нарушение клеточного цикла, препараты таргетной терапии воздействуют на молекулярно-клеточные мишени, тем самым блокируя более ранние этапы канцерогенеза. Среди них есть и открывшие новый этап эволюции в лечении больных, страдающих плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области [2,15,17,19,20].

Основной мишенью при ПРГШ выступает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). При плоскоклеточном раке орофарингеальной зоны гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста отмечается

приблизительно в 90-100% случаев, что ассоциируется с худшим прогнозом, низкой дифференцированностью опухоли, снижением общей и безрецидивной выживаемости [9,14, 21].

В 2004 году три группы исследователей опубликовали данные о том, что мутации гена тирозинкиназного домена EGFR сопровождаются повышенной чувствительностью опухолей к ингибиторам тирозинкиназы EGFR — гефитинибу и эрлотинибу [12,14,15]. Большинство мутаций происходит или в экзоне 19 гена EGFR по типу делеций (29 из 56,52% случаев), что приводит к потере 4 аминокислот (лейцина, аргинина, глутаминовой кислоты и аланина), или в экзоне 21 гена EGFR в виде точечных мутаций, ведущих к замене аминокислот в положении 858 (L858R, т.е. замещению лейцина аргинином; 20 из 56,36% случаев) [15]. Наличие мутации гена EGFR — сильный прогностический фактор более благоприятного результата лечения с помощью гефитиниба. Впервые высокую эффективность, при наличии мутации гена EGFR, продемонстрировал гефитиниб в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): частота объективного ответа 84,6%. [10,11,16].

Ввиду того, что гиперэкспрессия EGFR при злокачественных опухолях головы и шеи определяется в 80-100% случаев [13] нами начато исследование по изучению эффективности комбинации цисплатина, 5-фторурацила и гефитиниба (Иресса) у больных с распространенным (III, IV стадии) плоскоклеточным раком орофарингеальной области, имеющих мутацию EGFR.

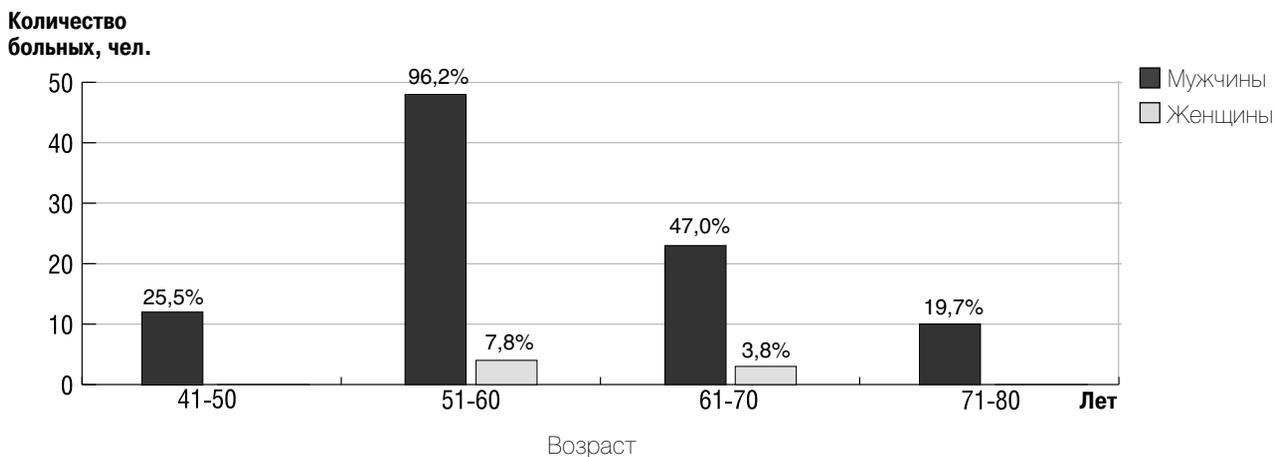
Материалы и методы

С марта 2009 года по июнь 2012 года прошли лечение 102 больных (96 мужчин, 6 женщин) в возрасте 40-75 лет, средний возраст — 57 лет. Эти данные проиллюстрированы на рисунке 1.

На представленной диаграмме показано распределение по возрасту больных в период с 2009 по 2012 гг., где значительную часть составляют мужчины трудоспособного возраста. Женщин, страдающих раком орофарингеальной области в семь раз меньше, чем мужчин.

По локализации первичной опухоли орофарингеальной зоны все больные (102 человека) распределены на две группы следующим обра-

Рисунок 1. Распределение больных раком oroфарингеальной зоны по возрасту.



зом: изучаемая и контрольная. По локализации опухолей в 1-ую группу включены пациенты:

- 22 человека (44,0%) – рак ротоглотки;
- 13 человек (26,0%) – рак гортаноглотки;
- 7 человек (14,0%) – рак подвижной части языка,
- 7 человек (14,0%) – рак дна полости,
- 1 человек (2,0%) – рак ретромолярной зоны.

всего 50 чел.

Во 2-ую группу включены больные со следующими локализациями опухолей:

- 21 человек (40,4%) – рак ротоглотки;
- 15 человек (28,8%) – рак гортаноглотки;
- 8 человек (15,4%) – рак подвижной части языка;
- 8 человек (15,4%) – рак дна полости рта.

всего 52 чел.

Всем больным до начала лечения определялся биологический профиль опухоли на наличие экспрессии и мутации рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Наличие мутации гена EGFR определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а экспрессия EGFR иммуногистохимическим способом.

После чего больные методом рандомизации распределялись на две лечебные группы:

1-я группа (исследуемая) — цисплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-5 день с интервалом 21 день 4 цикла и гефитиниб (Иресса) 250 мг per os ежедневно в течение 16 недель;

2-я группа (контрольная) — цисплатин 100 мг/м² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-5 день с интервалом 21 день 4 цикла.

Оценка опухолевого ответа проводилась согласно критериям RECIST.

Результаты

Эффект оценен у 102 больных, завершивших лечение. В исследуемой группе (таблица 1) у 88% больных отмечался объективный эффект: в 32% случаев полная регрессия опухоли, в 40% наблюдений частичный ответ и у 16% стабилизация опухолевого процесса. Для сравнения: в группе контроля полных клинических регрессий вовсе не отмечалось, частичный ответ наблюдался в 48,1% случаев, стабилизация процесса достигнута лишь в 5,8%, но обращает на себя внимание статистически значимый показатель прогрессирования опухолевого процесса — 46,1%, что в 3,8 раза превышает показатель группы таргетного лечения ($p > 0,001$). При анализе результатов неoadъювантной терапии выявлено, что различия между группами статистически достоверны ($p = 0,03$).

Проводя дальнейший анализ, мы увидели, что клинический ответ опухоли на неoadъювантную лекарственную терапию был сопоставим со степенью морфологического ответа. В исследуемой группе не было ни одного случая, который не среагировал бы на проводимое лечение (таблица 2). В то время как в контрольной группе не было ни одного случая лекарственного патоморфоза III-IV степени.

Таким образом, мы видим, что объективный эффект в группе лечения гефитиниб + химиотерапия значительно превосходит группу стандартной химиотерапии, а следовательно, улучшается прогноз заболевания.

По результатам анализа биологического профиля EGFR, в 100% случаев мы наблюда-

Таблица 1. Результаты неоадьювантной лекарственной терапии в группах лечения.

Группы	Число больных	Объективный эффект				
		Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Клинический ответ	Прогрессирование
Исследуемая	50 чел.	16 чел. (32%)	20 чел. (40%)	8 чел. (16%)	44 чел. (88%)	6 чел. (12%)
Контрольная	52 чел.	–	25 чел. (48,1%)	3 чел. (5,8%)	28 чел. (53,9%)	24 чел. (46,1%)
Всего	102 чел. (100%)	16 чел. (32%)	45 чел. (88,1%)	11 чел. (21,8%)	72 чел.	30 чел. (58,1%)

Таблица 2. Сравнительная оценка лекарственного патоморфоза.

Группа лечения	Степень лекарственного патоморфоза										Всего
	0		I		II		III		IV		
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Исследуемая	3	9,0	6	9,0	5	10,0	20	40,0	16	32,0	50
Контрольная	26	50,0	18	34,6	8	15,4	–	–	–	–	52
Итого	29 (59%)		24 (43,6%)		13 (25,4%)		20 (40,0%)		16 (32,0%)		102 (100%)

Выводы

ли выраженную экспрессию рецептора EGFR как в исследуемой, так и в контрольной группе. В то время как мутации EGFR обнаружены только лишь у троих больных. У двоих больных исследуемой группы с мутацией EGFR отмечалась полная клиничко-морфологическая регрессия опухоли. В контрольной группе у одного пациента с мутированным EGFR наблюдалась частичная регрессия опухоли, однако лекарственный патоморфоз только лишь II-ой степени. Как следствие, можно сделать вывод о том, что мутации EGFR обеспечивают более значительный эффект при применении таргетной терапии — как клинический, так и морфологический.

Анализируя полученные результаты, мы видим значительную эффективность лечения больных, имеющих мутацию EGFR в группе использования gefitiniba. Комбинирование таргетной терапии со стандартной химиотерапией позволяет существенно повысить эффективность лечения, а следовательно, улучшить прогноз заболевания. Эти результаты создают перспективы применения данной схемы лечения на консервативном этапе лечения (химиолучевом) при более ранних стадиях опухолевого процесса, что в свою очередь приближает нас к оптимальному комплексному лечению больных плоскоклеточным раком головы и шеи. Набор материала продолжается.

Литература

1. Копнин Б. П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы возникновения // Практическая онкология — 2002. — №4. — С. 229-235.
2. Моисеенко В. М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология — 2002. — №4 — с. 253-261.
3. Новик А. А., Камилова Т. А., Цыган В. Н. Новая парадигма и новые мишени терапии рака // Вопросы онкологии — 2003. — №6. — С. 695-703.
4. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — Медицина, 1997. — 460 с.
5. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — Медицина, 2001. — 16 с.
6. Платинский Л. В., Брюзгин В. В., Блюменберг А. Г. и др. Применение комбинации препаратов паклитаксела, цисплатина и фторурацила в амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей // Русский Медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, №24. — С. 1116-1118.
7. Подвязников С. О., Бяхов М. Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Современная онкология — 2002. -Т. 4, №3. — С. 126-130.
8. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. — Москва, 2008. — с.16.
9. Grandis J. R., Melhem M. F., Gooding W. E. et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J. Natl Cancer Inst, 1998; 90 (11): 824-828.
10. Inoue A., Kobayashi K., Naemondo M. et al. A randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin/paclitaxel for the first-line treatment of non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ002 study Eur. J. Cancer 45 (Suppl.1), 2009 (Abstract 9LBA).
11. Lee J. S., Park K., Kim S.-W. et al. A randomized Phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as first-line treatment of never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. J. Trobac. Oncol. 4 (Suppl.1), 2009 (Abstract PRS.4).
12. Lynch T. J., Bell D. W., Sordella R. et al. Activating mutations in the growth factor receptor underlying responsiveness of no-small-cell lung cancer to gefitinib. N. Engl. J. Med. 350, 2129-2139 (2004).
13. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized Phase III trial. Lancet Oncol. 11 (2), 121-128 (2010).
14. Ono M., Kowano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs. Clin. Cancer Res.12, 7242-7251 (2006).
15. Paez J. G., Janne P. A., Lee J. C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304, 1497-1500 (2004).
16. Pao W., Miller V., Zakowski M. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib or erlotinib. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101.13306-13311 (2004).
17. Rivera F., Garcia-Castano A., Vega N., et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert Rev. Anticancer Ther. 9 (10), 1421-1428 (2009).
18. Stewart, B. W. and Kleihues P.E. World Cancer Report, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer Press (2003).
19. Venmorven J. B. et al. J. Clinical oncology. 2007, 25:16, 2171-2177.
20. Vermorken J. B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N. Engl. J. Med. 2008, 359 (11), 116-1127.
21. Vernham G. A., Crowther J. A. Head and neck carcinoma-stage at presentation. Clin. Otolaryngol Allied Sci 1994; 19; 120-124.

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



RUSSCO

ОБЪЕДИНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ,
ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ИНФОРМАЦИЯ | ИССЛЕДОВАНИЯ | НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ | СОЛИДАРНОСТЬ

www.rosoncoweb.ru

Саркомы
Онкогематология
Хирургическая сессия
Сестринская сессия
Онкоморфология
Юридические аспекты
ESGO
Симпозиумы по различным локализациям
Рак прямой кишки
ASCO
Фармакоэкономика
Отечественные исследования
ESMO
Лекции
Радикальная метастазэктомия
Спорные вопросы лечения
злокачественных новообразований
Лучевая терапия
Инфекции в онкологии

XVII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Выставка
Мастер-классы



12-14
ноября
2013

Москва,
Конгресс-
центр ЦМТ

Регистрация открыта
до 14 сентября 2013

www.rosoncoweb.ru