

журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

MALIGNANT TUMOURS

№ 4-2014 (11) Русскоязычное издание

Содержание**ЛЕКЦИЯ**

- Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение?
Семглазов В. Ф. 3

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей
Ерлыкина Е. И., Обухова Л. М., Алясова А. В., Горшкова Т. Н., Французова В. П. 10
- Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях
Федянин М. Ю., Хмелькова Д. Н., Серебрянская Т. С., Тюляндин С. А., Никольская Т. А. 19

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эндоскопические критерии диагностики различных макроскопических вариантов неходжкинских лимфом желудка
Малихова О. А., Поддубная И. В., Туманян А. О., Кувшинов Ю. П., Унгуадзе Г. В. 35
- Первые результаты радикальных и условно радикальных резекций при опухоли клацкина
Ефанов М. Г., Алиханов Р. Б., Цвиркун В. В., Мелехина О. В., Ким П. П., Казаков И. В., Ванькович А. Н., Бяхов М. Ю. 44
- Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы
Назарова В. В., Орлова К. В., Утяшев И. А., Мазуренко Н. Н., Демидов Л. В. 54

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата BCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2
Игнатова Е. О., Фролова М. А., Бурдаева О. Н., Нечаева М. Н., Печеньый А. П., Копн М. В., Удовица Д. П., Котив Б. Н., Чубенко В. А., Строяковский Д. Л., Шевелева Л. П., Хоринко А. В., Прокопенко Т. И., Шаповалова Ю. С., Жевлакова И. А. 62

журнал

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г.
ISSN 2224-5057

№ 4-2014 (11)

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике
и лечению онкологических
заболеваний «Онкопрогресс»
(Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор,
ГБУЗ МКНЦ Департамента
здравоохранения
г. Москвы.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Руководитель В. Г. Тюриков.

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, а/я 116
тел. +7 499 686 02 37,
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumours.org

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

Свидетельство

ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди членов
Российского общества клинической
онкологии бесплатно. Цена
в розничной торговле договорная.

Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета, д.м.н., профессор,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

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

В.А. Горбунова, д.м.н., профессор, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Жуков, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова (Москва)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, д.м.н., профессор, Самарский областной клинический онкологический
диспансер (Самара)

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

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

Р.В. Орлова, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский Государственный
Университет (Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия
последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

В.Г. Иванов, к.м.н., ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
(Санкт-Петербург)

Л.М. Когоня, д.м.н., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

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

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

Д.Л. Ротин, д.м.н., ГБУ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ
(Москва)

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

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

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.malignanttumours.org

Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение?

СЕМИГЛАЗОВ В.Ф.

По крайней мере на протяжении последних 25 лет маммографический скрининг был официальной политикой здравоохранения европейских стран, Северной Америки и Австралии. Семь крупных рандомизированных исследований показали сокращение смертности от рака молочной железы (РМЖ) на 20–35% у женщин 50–61 лет, принявших приглашение на маммографический скрининг. В тоже самое время некоторые эпидемиологи (Goetzche, 2013; Jorgensen, 2013) и другие исследователи по биостатистике сомневаются в успехах маммографического скрининга, считая «субоптимальной» рандомизацию в некоторых из этих исследований. Нордический Кохране центр (Nordic Cochrane Centre) также не рекомендует эту стратегию для сокращения смертности от РМЖ. Нет сомнения в том, что беспрецедентный прогресс адъювантной системной терапии (эндокрино-химиотерапии, таргетного лечения) сам по себе сократил смертность от РМЖ. Поэтому вклад скрининга и системной терапии в сокращении смертности от РМЖ эволюционировал в пользу терапии. Тем не менее маммографический скрининг по-прежнему следует рекомендовать, особенно для женщин 50–69 лет. Эта стратегия подтверждается указаниями Европейского Союза, ESMO (2014) и ASCO (2014).

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, системная терапия.

Контактная информация:

Семиглазов Владимир Федорович — член-корр. РАН, профессор заведующий отделом опухолей репродуктивной системы НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

WHAT IS BETTER: MAMMOGRAPHY SCREENING OR SYSTEMIC THERAPY?

V. F. Semiglazov N. N. – Petrov Research institute of Oncology, St. Petersburg.

During at least 24 years mammography screening was the official health policy in European countries, North American and Australia. Seven major randomised studies have shown that breast cancer mortality is reduced by 20–35% in women 50–69 years of age who accept an invitation to mammography screening. At last time some epidemiologists (Goetzche, 2013; Jorgensen, 2013) and other research-biostatistics have been doubtful in success of mammography screening, considering the randomization in some of these studies “suboptimal”. The Nordic Cochrane Centre now recommends against this strategy for reducing breast cancer mortality. No doubt that unprecedented progress of adjuvant systemic therapy (endocrine, chemotherapy, target treatment) per se reduced breast cancer mortality. So impact of screening and systemic therapy into reduction breast cancer mortality evolved to favor of therapy. None the less the mammographic screening is should be recommended, especially for women aged 50–69 years. This strategy is confirmed by the European union guideline, ESMO (2014) and ASCO (2014) guidelines.

Keywords: breast cancer, screening, systemic therapy.

Еще недавно такое название доклада или статьи вызвало бы удивление. Каждому ясно, что оба направления: скрининг и рано начатое лечение улучшают исход заболевания.

В последнее время, однако, появилось много противоречивых оценок скрининга на рак молочной железы (РМЖ). Трудно пропустить заголовки публикаций, заявляющих что маммография несовершенный скрининг-тест, пропускающий биологически агрессивные раки и выявляющий лишь индолентные опухоли, не нуждающиеся в лечении (Miller и др., 2014). В частности Kalager и др. (2014) приводит пример оценок скрининга в Дании и Норвегии.

Дания и Норвегия относятся к странам, в которых наилучшим образом изучены эффекты маммографического скрининга, позволивших провести высококачественное сравнительное изучение его эффективности. Хотя Дания и Норвегия — страны со схожей системой здравоохранения, сообщаемое сокращение смертности от РМЖ, благодаря скринингу, различается существенно: 25% в Дании и 10% в Норвегии. Более выраженный эффект скрининга в Дании авторы объяснили увеличенной смертностью от рака молочной железы норвежских женщин старше 59 лет, не участвовавших в скрининге.

С целью оценить эффект маммографического скрининга на смертность и заболеваемость Gotzsche и Jorgensen (2013) проанализировали опубликованные исследования в системе PubMed и в Платформе регистра клинических испытаний ВОЗ (WHO's international clinical trials registry Platform) — в рамках сотрудничества с Cochrane Collaboration (Дания).

Из всего массива исследований было отобрано семь рандомизированных исследований. Авторы исключали из анализа исследования, в которых по их мнению рандомизация не обеспечивала сравниваемые группы. Избранные исследования включали 600 тыс женщин в возрасте от 39 до 74 лет. Три испытания с адекватной (по Gotzsche) рандомизацией не показали статистически достоверное снижение смертности от РМЖ через 13 лет от начала (относительный риск [RR] 0.90, 95% [CI], доверительный интервал от 0.79 до 1.02); в четырех клинических испытаниях с «субоптимальной» рандомизацией показало сокращение показателей смертности от РМЖ с RR

равным 0.75 (95% CI от 0.67 до 0.83). Относительный риск (RR), т.е. пропорциональное сокращение смертности от РМЖ в популяции здоровых женщин, оказался равным 0.81 (95% CI от 0.74 до 0.87), что означает сокращение смертности на 19%.

Gotzsche и Jorgensen (2013) полагают, что снижение смертности от РМЖ в четырех рандомизированных исследованиях связано с неточной классификацией причин смерти. Вместе с тем авторы отмечают, что число операций и, особенно, органосохраняющих операций было значительно больше в скрининговой группе и частота проведения лучевой терапии, увеличивающей смертность от других причин (в частности, от сердечно-сосудистой патологии), была также достоверно выше в группе скрининга. Авторы указывают, что не было отличий в частоте использования химиотерапии в основных (скрининговых) и контрольных группах (хотя данные приводятся только в двух испытаниях).

Понятно, что для того чтобы скрининг был эффективным, необходимо чтобы он приводил к уменьшению числа распространенных случаев рака. Детальный анализ скрининга в США на протяжении 30 лет показал, что частота ранних стадий (I–IIa) увеличилась с 112 до 234 случаев на 100000 женщин (на 109% или более чем в два раза). В то же время частота поздних стадий (III–IV) уменьшилась лишь на 8% (с 102 до 94 на 100 тыс женщин) [Bleyer 2012]. В Норвегии скрининг также не привел к существенному сокращению частоты III–IV стадий (Kalager, 2012).

Как заключают Gotzsche и Jorgensen (2013), «если допустить, что скрининг сокращает смертность от РМЖ на 15% и приводит к сверхдиагностике и избыточному лечению (overdiagnostic and overtreatment) у 30%, это означает, что на каждые 2000 женщин, приглашенных на скрининг на протяжении 10 лет, одной из них удастся избежать смерть от РМЖ, а 10 женщин, у которых заболевание не было бы выявлено, если бы они не участвовали в скрининге, подвергнутся ненужному лечению. Более того, 200 женщин испытывают психологический дистресс (тревогу и неуверенность) в течение многих лет из-за ложно-положительных находок. Необходимо гарантировать, чтобы женщины были пол-

ностью информированы об этих проблемах перед тем, как они решат, участвовать ли им в скрининге».

Авторы полагают, что наступило время для переоценки необходимости универсального маммографического скрининга во всех возрастных группах. По мнению Baum (2000) финансовые ресурсы, используемые в скрининге, можно было бы перенаправить на другие направления, в которых доказана польза для больных РМЖ, например на широкое применение тамоксифена у больных РМЖ с регионарными метастазами.

Ряд авторов рассматривают влияние маммографического скрининга на смертность от РМЖ с позиции так называемых квази-экспериментальных исследований (Irvin и Kaplan, 2014). Авторы исследовали через MEDLINE/PubMed и Embase статьи, опубликованные до января 2013 г. Статьи включались для анализа при следующих условиях: 1) если они касались программ популяционного скрининга при РМЖ, использующего маммографию, с 5-летними (как минимум) данными после внедрения скрининга; 2) сравниваемые группы имели равный доступ к терапии; 3) оценивалась смертность популяции от РМЖ. Исследования типа RCT (randomized clinical trials), случай-контроль (case-control) и симуляционное исследование (simulation trials) исключались из анализа.

Irvin и Kaplan (2014) определили понятие «квази-экспериментальных исследований» как исследования, близкие к экспериментальным, сравнивающие географические и исторические когорты или когорты, сформированные по датам рождения, имеющие или не имеющие программы скрининга.

Среди 4903 опубликованных статей только 19 исследований соответствовали избранному критерию. Исследования когорт по датам рождения показали достоверную пользу скрининга для женщин моложе 50–69 лет. Достоверное и значимое снижение смертности от РМЖ наблюдалось при «историческом» сравнении.

При «географическом» сравнении наблюдалось умеренное сокращение (на 20%) смертности среди женщин моложе 50 лет, а также достоверное снижение смертности (на 21–22%) среди женщин 50–69 лет. Иссле-

дования, в которых тестировались взаимодействие «географических» и «исторических» сопоставлений, в целом показали сокращение смертности (на 13–17%) среди женщин 50–69 лет, но эффекты в индивидуальных исследованиях не достигали достоверных значений. Во всех исследованиях, касающихся женщин старше 70 лет, не получено достоверных значений.

Альтернативные объяснения снижения смертности от РМЖ

Ряд исследователей утверждает, что улучшение выживаемости пациентов с РМЖ на протяжении ряда лет связано не со скринингом, а с другими факторами (Toriola и соавт., 2013; Sun и соавт., 2010). Так, Sun (2010) утверждает, что общий вклад улучшения терапии и более раннее выявление заболевания сказались на увеличении выживаемости в 1988–2000 гг. Авторы пытаются отделить эффекты скрининга от улучшения лечения РМЖ, используя данные программы SEER (Toriola, 2013). Кроме позитивного влияния скрининга, была установлена польза от улучшения лечения, увеличившего показатели выживаемости. Sun и др. (2010) заключают, что между 1988 и 2000 гг. улучшение выживаемости больных РМЖ в США в большей степени связано с улучшением лечения, чем с самим скринингом. Таким образом, достижения в лечении РМЖ не могут быть исключены как альтернативное объяснение наблюдающегося снижения смертности от РМЖ.

Какие эффекты скрининга сегодня?

Несомненно наблюдается существенный прогресс в лечении по сравнению с теми временами, когда были проведены клинические рандомизированные испытания маммографического скрининга. Гормональная (анти-эстрогенная) терапия и полихимиотерапия оказались эффективными даже у больных с регионарными метастазами (EBCSTCG, 2005). Системная терапия сама по себе снизила смертность от РМЖ (Autier, 2010), и это снижение наблюдается постоянно и единообразно во всех прогностических группах (Blamey, 2007).

Недавний мета-анализ Оксфордской группы показал, что полихимиотерапия, включающая антрациклины и таксаны сокращает смертность от РМЖ (в популяции больных РМЖ) приблизительно на одну треть, в основном независимо от опухолевых характеристик (размер, состояние лимфоузлов, гистологический тип, степень злокачественности, гормонально-рецепторный статус) [EBC2CG, 2012]. По мнению Goetzsche это означает, что уд. вес эффекта скрининга сегодня меньше, чем при ранее проведенных программах скрининга, если эффект оценивать по числу женщин, избежавших смерти от РМЖ. Квази-экспериментальные исследования часто не представляют деталей в той степени как это делается в рандомизированных клинических испытаниях (RCT) скрининга. Вместе с тем новые RCT-испытания едва ли прояснят противоречия, касающиеся ценности скрининга в будущем. Рандомизированные клинические испытания маммографии оказались дорогими и трудными для проведения. В результате, только 8 испытаний типа RCT были завершены и оценены.

Системный обзор и экспертиза независимых экспертов (Marmot и соавт., 2013) констатировали достоверное снижение смертности от РМЖ на 15–21% среди женщин 50–69 лет, подвергшихся скринингу. Группа экспертов из US.Preventive Services Task Force (USPSTF) сообщили о достоверном сокращении смертности от РМЖ у скринингованных женщин моложе 50 лет в дополнение к явному сокращению смертности у женщин старше 50 лет (Humphrey и соавт., 2012). Остается неясным значение скрининга для женщин 70 лет и старше из-за недостатка необходимых данных. Мета-анализ не показал преимуществ скрининга в любой возрастной группе и при любых сроках наблюдения, если оценивать смертность популяции от всех причин. Правда двадцатилетний период наблюдения в шведском испытании показал 13% сокращения смертности от всех причин среди пациентов с РМЖ (Tabar, 2002).

Независимая рецензия панели экспертов в Великобритании установила, что 20% относительное сокращение смертности от РМЖ для возрастной группы 55–79 лет транслируется лишь в 1,2% сокращения смертности от всех причин. Однако все испытания не имеют достаточного числа включенных женщин и сро-

ки наблюдения, чтобы реально установить столь небольшой относительный риск сокращения смертности (Marmot, 2013). Поэтому, как полагают Irvin и Kaplan (2014), именно квази-экспериментальные исследования как своего рода естественный эксперимент могут оказаться более репрезентативными при изучении всей популяции, чем рандомизированные клинические испытания (RCT) специально подобранных групп женщин. Хотя результаты в уже имеющихся различных исследованиях маммографического скрининга широко варьируют, все же, в целом, видна польза скрининга у женщин 50–69 лет. Специалисты, посвятившие жизнь противораковой борьбе и скринингу (Morris, 2014), в принципе осведомлены о некоторых ограничениях маммографии, особенно у женщин с крайне плотной тканью молочной железы. Маммография при всех ее ограничениях все еще единственный тест, при котором доказано снижение смертности в многочисленных рандомизированных контролируемых испытаниях, а также в условиях популяционного скрининга (Tabar и соавт., 2011). Как полагает Коранс (2014), обнаружение маленькой опухоли на изображении до того, как она становится пальпируемой, улучшает выживаемость, а аргументы против маммографического скрининга продолжают базироваться на «дефектной науке». При этом, конечно, остаётся ряд вопросов.

Возможно, ориентир на анатомическую плотность, нарушение структуры железы, наличие кальцификации на маммограммах недостаточны в настоящее время, и мы нуждаемся в лучших скрининговых тестах. Как и планирование лечения в онкологии, в наши дни изображение опухоли в большей степени должно основываться на функциональных, чем на анатомических признаках (Morris, 2014). Развитие скрининга на РМЖ должно следовать этой же парадигме. Поиск улучшения чувствительности и специфичности скрининга на РМЖ интенсивно уже осуществляется радиологическим сообществом. Традиционная двухпроекционная дигитальная маммография заменяется на трёхпроекционный дигитальный томосинтез молочной железы (three — dimensional digital breast tomosynthesis [DBT]), и контраст-усиленную дигитальную маммографию (contrast-

enhanced digital mammography [CEDM]) — на тесты, отображающие как сосудистые, так и анатомические отклонения. Ультразвуковой скрининг молочных желез — нарастающий и всё более необходимый дополнительный к скринингу тест у женщин с любой плотностью молочной железы.

По мнению многих авторов в настоящее время онкология располагает наиболее чувствительным диагностическим тестом для обнаружения РМЖ, пригодным на будущие декады: получение изображения ткани молочной железы с помощью магнитного резонанса (MRI) [Kuhl и др., 2014]. Как утверждает Morris (2010), MRI (МРТ) может сообщать исследователям «функциональное поведение» опухоли, так как изображения отражают молекулярно-генетические характеристики опухоли. МРТ не использует ионизирующую радиацию и не может индуцировать опухоли, она исключительно безопасна даже при том, что необходимо внутривенное введение контраста.

В отличие от маммографии, генерирующей изображение, основанное на разной плотности ткани молочной железы, МРТ создает «карту кровотока», обнаруживая опухолевую неоваскулярность (neovascularity) и перитуморальное воспаление; это и объясняет её высокую чувствительность. Поэтому, в отличие от маммографии, МРТ зиждется на изменениях, коррелирующих с пролиферацией и, возможно, с метастатическим потенциалом опухоли. Как и медицинские онкологи (химиотерапевты), разрабатывающие новые виды терапии, основанные на онкогенетике и лучшем понимании клеточной биологии, эволюция в получении изображения опухоли точно также связана с новым пониманием радиологов опухолевой биологии. Kuhl и соавт. (2014) показал, что быстрое (за 3 минуты) МРТ молочной железы сравнимо со стандартным 21-минутным исследованием при скрининге. Используя методику FAST (first postcontrast subtracted T1 — weighted image), он достиг высокого уровня детекции опухолей с низким показателем ложноположительных заключений, высокой чувствительностью (98,9%), являющихся основой качества скринингового теста. Все же пока

нет долгосрочных исследований, подтверждающих, что выявление с помощью МРТ минимальных опухолей воздействует на долгосрочную выживаемость. Недавние сведения из голландского исследования (Saadatmand et al., 2013) показывают, что выживаемость может быть улучшена у женщин с семейным РМЖ, подвергавшихся МРТ — скринингу. Другие исследования показали, что у женщин высокого риска выявленные с помощью МРТ раки чаще оказываются меньше 1 см и без метастазов в лимфоузлах. Однако это суррогатные показатели. Необходимы мультицентровые проспективные клинические испытания с целью окончательно установить, что FAST-MRI является альтернативной стандартной МРТ. Необходима точная калькуляция стоимости FAST MRI в сравнении с другими дополнительными скрининговыми методами. Ультразвук — комфортный тест, но мы должны знать, что он превносит определенное увеличение ложноположительных заключений. Надо, однако, иметь в виду, что пока MRI-сканеры дорогие по стоимости необходимы большие пространства и особые условия. Необходимость введения магнетики, клаустрофобия сдерживают многих женщин в участии в скрининге с помощью MRI.

Заключение

В настоящее время имеется свыше 5 тыс публикаций, посвященных оценке маммографического скрининга. Их анализ через системы MEDLINE (PubMed и Embase), WHO's International clinical trials registry Platform позволил отобрать 7–8 экспериментальных рандомизированных клинических испытаний (RCT) и 19 так называемых «квази-экспериментальных» исследований (QRCT) эффекта маммографического скрининга. Экспериментальные RCT-испытания включали 600 тыс женщин от 39 до 74 лет. Три из них не показали достоверное снижение смертности от РМЖ через 13 лет от начала (RR 0.90, 95% CI от 0.79 до 1.02), в остальных с «субоптимальной» по Gotzsche и Jorgensen (2013) рандомизацией показано достоверное снижение смертности от РМЖ (RR =0.75; 95% CI от

0.67 до 0.83). Относительный риск (RR), т.е. пропорциональное сокращение смертности от РМЖ в популяции здоровых женщин, оказался равным 0.81, что означает сокращение смертности на 19%. Авторы указывают, что не было отличий в частоте применения химиотерапии в скрининговой и контрольной группах (оценены только 2 исследования). Исследование избранных когорт в квази-экспериментальных исследованиях, проведенное Irvin и Kaplan (2014), показало достоверное снижение смертности (на 13–17%) среди женщин 50–69 лет. Эффекты скрининга в отдельных (индивидуальных) исследованиях и у женщин старше 70 лет не достигали достоверных значений. Ряд авторов дают альтернативное объяснение наблюдающемуся в ряде стран снижению смертности от РМЖ (Sun, 2010; Toriola, 2013). По их мнению улучшение показателей выживаемости больных РМЖ в США с 1988 по 2002 г. в большей степени связано с улучшением лечения, чем с самим скринингом. Несомненно наблюдается существенный прогресс в лечении РМЖ по сравнению с теми временами, когда были проведены рандомизированные испытания маммографического скрининга. Недавний мета-анализ Оксфордской группы EBCTCG (2012) показал, что адъювантная химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны, сокращает смертность от РМЖ (в популяции больных РМЖ) приблизительно на одну треть (1/3). Это означает, что пропорциональный эффект скрининга сегодня меньше, чем при ранее проведенных программах скрининга, если эффект оценивать по числу женщин, избежавших смерти от РМЖ в общей популяции здоровых женщин.

Учитывая, что смертность от РМЖ в основном определяет больных с запущенными формами опухолей (III–IV стадий), ряд исследований (Burton и Bell, 2013) предлагают более прагматичный подход, основанный

на физикальной (клинической) диагностике с целью «понижения» стадий до I–IIa, считающиеся излечимыми. Такая организационная форма профилактики предлагается для стран «со средним и низким уровнем доходов». Убедительных доказательств, кроме общих рассуждений о целесообразности такого простого подхода, пока нет. Учитывая, однако, опыт Индии (Mittra и соавт., 2010) и Канады (Miller, 2014), ежегодное физикальное (пальпаторное) исследование молочных желез может быть рекомендовано дополнительно к маммографическому скринингу.

С другой стороны в последние несколько лет предлагается еще больше усовершенствовать скрининг, используя несомненные достижения в получении изображения с помощью магнитного резонанса (MRI-MPT) [Kuhl и др., 2014; Morris, 2014]. Как утверждает Morris (2014) МРТ не использует ионизирующую радиацию и не индуцирует опухоли, воспроизводя картину кровотока и перитуморальную реакцию, т.е. некоторые биологические особенности опухоли. МРТ исследуется сейчас у женщин высокого риска РМЖ, особенно с наличием мутации гена BRCA. Таким образом, относительный эффект маммографического скрининга в отношении уменьшения смертности от РМЖ, наблюдающегося в ряде стран, явно снизился в результате преобладающего и точно установленного лечебного эффекта адъювантной системной терапии (химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии). Вместе с тем, несмотря на многие побочные воздействия маммографического скрининга, его надо по-прежнему внедрять, опираясь на качество проведения, позволяющее избежать многие побочные (нежелательные) воздействия этого широкомасштабного профилактического мероприятия, особенно среди женщин 50–70 лет.

Литература

1. Gotzsche P., Jorgensen K. Screening for breast cancer with mammography (review). The Cochrane collaboration. The Cochrane library 2013, issue G., pp.1–17.
2. Miller A. B., Wall C., Baines CJ. Twenty five year follow up breast cancer incidence and mortality of the Canadian Breast Screening Study: Randomized Screening trial. *BMJ*.2014-vol 348-pp.366.
3. Kalager M., Loberg M, Bretthauer M., Adami H. Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol.*, 2014-vol.25.— pp.1137–1143.
4. Bleyer A., Welch H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Eng J Med* 2012.— vol. 367.— pp.1998–2005.
5. Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment included. *BMJ* 2013. Vol.—346.— pp 1385.
6. Irvin V., Kaplan R. Screening mammography and breast cancer mortality: meta — analysis of Quasi-experimental studies. *Plos ONE*. 2014.— vol. 9.— pp.105–115.
7. Toriola A. T., Colditz G.A, Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implication for prevention. *Breast cancer Res Trial*. 2013.— vol 138-pp.665–673.
8. Sun E, Jena AB, Lakdawalle D, et al. The contributions of improved therapy and earlier detection to cancer survival gains 1988–2000. *Forum Health Econ Policy*, 2010. Vol 132.—pp.1195.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005-Vol.— 365-pp.1687–1717.
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, (Peto R, Davies C. et al): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012 — Vol.— 379-pp.432–444.
11. Marmot MG., Altman DG., Cameron DA. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*, 2013-vol. 108 (11).— pp.2205–2240.
12. Humphrey L. J., Helfand M., Chan BK et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2012 — Vol. 137 (5).— pp. 347–360.
13. Tabar L., Duffy SW. Yen M. F., et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*.2002-Vol.9 — pp.159–162.
14. Morris E. Rethinking breast cancer screening: ultra fast breast magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2014-Vol.— 32.pp.—2281–2283.
15. Tabar L., Vita K. B., Chen TH et. al. Swedish two-county trial: impact of mammography screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, 2011.— Vol.260 — pp. 658–663.
16. Kopans D. B. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. *Oncologist*, 2014.— Vol.17-pp.107–112.
17. Morris EA: Diagnostic breast MR imaging: Current status and future directions. *Magn Reson Imaging Clin n Am*, 2010, Vol.— 18:57:-74.
18. Kuhl CL, Schradning S, Strobel K, et al: Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection — A novel approach to breast screening with MRI. *J Clin Oncol*, 2014. Vol.— 32 pp. 2304–2310.
19. Saadatmand S. Tilanus-Linthorst MM, Rutgers EJ. Et. Al: Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging. *J Natl Cancer Inst.*, 2013 vol.— 105 pp.1314–1321.
20. Burton R., Bell R. The global challenge of reducing breast cancer mortality. *The Oncologist*, 2013 Vol.— 18.— pp. 1200–1202.
21. Mittra L., Mishra G. A., Singh S. et al. A cluster randomised, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India. *Int J Cancer*, 2010.— Vol. 126.— pp. 926–984.

Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

ЕРЛЫКИНА Е. И., ОБУХОВА Л. М., АЛЯСОВА А. В., ГОРШКОВА Т. Н., ФРАНЦУЗОВА В. П.

Работа выполнена за счет средств регионального гранта правительства Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники за 2014 г.

Влияние изменения направленности метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ. Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза. Определяли параметры углеводного и минерального обменов крови у 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей и 31 практически здоровых лиц. При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено статистически значимое повышение уровней глюкозы и гликированного гемоглобина на начальных стадиях заболевания при отсутствии такового при IV стадии заболевания. Статистически значимых отличий по уровням С-пептида и иммунореактивного инсулина в крови онкологических больных выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к их повышению по сравнению с контрольной группой. При анализе содержания макроэлементов уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови, не наблюдающееся при терминальной стадии. Концентрации K и Cl имеет тенденцию к повышению у онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. При злокачественных новообразованиях значимо повышается содержание Ca, P, Mg. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров, а также являясь сопрягающим звеном между углеводным обменом и малигнизацией клеток. Нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Ключевые слова: злокачественные новообразования эпителиальных тканей, глюкоза, гликированный гемоглобин, макроэлементы, микроэлементы, литий.

Ерлыкина Елена Ивановна — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии им. Г. Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

Обухова Лариса Михайловна — доцент кафедры биохимии им. Г. Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

Алясова Анна Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

Горшкова Татьяна Николаевна — заведующая клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, соискатель кафедры биохимии им. Г. Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

Французова Вера Петровна — ассистент кафедры биохимии им. Г. Я. Городисской ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

LITHIUM AS A COUPLING FACTOR OF DISORDERS OF MINERAL AND CARBOHYDRATE HOMEOSTASIS IN MALIGNANT TUMORS OF EPITHELIAL TISSUES

Erlykina Elena Ivanovna, Obukhova Larisa Mikhailovna, Alyasova Anna Valerievna., Gorshkova Tatiana Nikolaevna, Frantsuzova Vera Petrovna

State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Contacts: Obukhova Larisa Mikhailovna, e-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

The work is done at the expense of the regional government's grant of Nizhny Novgorod region in the fields of science, technology and engineering for 2014.

Effect of changes in orientation of the metabolism of carbohydrates and mineral metabolism on malignancy cells has been demonstrated in several studies. The aim of this study was to analyze the molecular mechanisms of the relationship of carbohydrate and mineral homeostasis with the processes of carcinogenesis. The parameters of carbohydrate and mineral metabolism of blood in 73 patients with malignant tumors of epithelial tissues and 31 healthy individuals were defined. In malignant tumors of epithelial tissues a statistically significant increase in the levels of glucose and glycosylated hemoglobin was revealed in the early stages of the disease in the absence thereof with stage IV of the disease. Statistically significant differences in C-peptide levels of immunoreactive insulin and blood of cancer patients have not been identified, although they tended to increase as compared with the control group. When analyzing the content of macro-elements just at the initial stages of carcinogenesis revealed a statistically significant reduction in the level of Na in blood plasma not observed at the terminal stage. Concentrations of K and Cl tend to increase in cancer patients, but the differences between these indicators were not statistically significant. In malignant tumors the content of Ca, P, Mg significantly increased. Analysis of the level of microelements in the blood plasma showed the decrease in the concentration of Cu, Fe, Li (by 3–7 times), the increase in the content of Sr. Lithium has multiple effects on the life of cells, affecting a number of elements of messengers, as well as being the link between mating carbohydrate metabolism and cell malignancy. Disturbance of mineral homeostasis is an important link in the disintegration of the metabolic processes in carcinogenesis.

Keywords: malignant tumors of epithelial tissues, glucose, glycosylated hemoglobin, macro-elements, micro-elements, lithium.

Влияние процессов метаболизма углеводов на малигнизацию клеток было наглядно показано в серии экспериментов с введением мышам канцерогена и назначении диеты, содержащей 65% глюкозы или 65% сахарозы. Установлено, что у экспериментальных животных злокачественные новообразования появлялись раньше, чем у контрольных, которым вводили только канцероген [1]. Кроме того, при онкогенезе зачастую наблюдается гиперфункция коры надпочечников вследствие стрессорной реакции на опухоль, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов, активирующих процессы глюконеогенеза [2].

В настоящее время доказана роль микроэлементов в процессах роста, дифференцировки, репарации, регенерации, апоптоза, некроза,

выживаемости клеток и, как следствие, в патогенезе опухолевых заболеваний [3, 4]. Патогенез опухолевой трансформации, вызванной дисбалансом микроэлементов, окончательно неизвестен. По мнению ряда авторов [5, 6] именно он лежит в основе инициации и промоции опухолевой патологии не только через модуляцию метаболизма и репарации ядерной и митохондриальной ДНК, но и различных ферментативных и белковых молекул (включая лизосомальный аппарат), иммунных клеток и активности антиоксидантной системы. Предполагается, что один из возможных путей связан с участием микроэлементов в работе сигнальных путей в стволовых клетках. Так, литий ингибирует β киназу гликоген синтазы, являющейся центральным звеном сигнального

пути Wnt, нарушение работы которого провоцирует возникновение злокачественных новообразований. β киназа гликоген синтазы регулирует активность белка p53, отвечающего за остановку клеточного цикла или апоптоз [7]. Однако литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при канцерогенезе достаточно противоречивы. Так, даже при оценке уровня содержания одного из микроэлементов — железа — показано, что у больных раком легкого наблюдается его уменьшение, а в крови у пациентов с болезнью Ходжкина — увеличение [8].

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза.

Материалы и методы

Исследовалась плазма крови 73 больных, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению: 46 мужчин (47–74 лет) и 27 женщин (34–67 лет). После оперативного вмешательства проводилось гистологическое исследование опухолевого материала методом иммуногистохимии. Анализ распределения больных по диагнозам и стадиям показал, что рак почки имел место у 16 человек (22%), рак мочевого пузыря — у 12 (16%), рак простаты — у 16 (22%), рак яичников — у 14 (19%), рак гортани — у 7 (10%), рак кишечника — у 3 (4%), рак тела матки — у 2 (3%), рак поджелудочной — у 2 (3%), рак желчного пузыря — у 1 (1%). I стадия установлена у 18% пациентов, II стадия — 18%, III стадия — 46%, IV стадия — 18%. Контролем служила плазма крови 31 практически здоровых человек: 12 мужчин (24–74 лет) и 19 женщин (25–65 лет).

Определение концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе «Liaison» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результа-

тов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT. При оценке массива данных биохимических показателей пациентов со злокачественными опухолями эпителиальных тканей по критерию Шапиро-Уилка нормальность распределения не была подтверждена, поэтому для оценки значимости различий с данными контрольной группы использовали методы непараметрической статистики: тесты Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для анализа корреляционной связи данных двух выборок применяли корреляцию по Спирмену.

Результаты и выводы

При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей уже на начальных стадиях (I–III) выявлено статистически значимое повышение уровня глюкозы в крови в среднем на 16%. Однако на терминальных стадиях значимых различий по данному показателю не наблюдалось (табл. 1).

Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь ($r=0,513$) опухолевого процесса с уровнем этого углевода.

Поскольку концентрация гликированного гемоглобина отражает содержание глюкозы в крови в течение последних двух-трех месяцев, то соответственно повышение уровня данного показателя при I, II, III стадиях злокачественных новообразований подтверждает наличие нарушения углеводного обмена. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликированного гемоглобина ($r=0,425$) также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.

Однако на IV стадии злокачественных новообразований эпителиальных тканей происходит снижение уровней и глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, что проявляется отсутствием значимых различий по данным параметрам с практически здоровыми людьми (табл. 1).

Опухолевые клетки обладают измененным метаболизмом, характеризующимся прежде всего увеличением транспорта глюкозы [9]. Такая активация процессов переноса глюкозы может

Таблица 1. Параметры углеводного обмена в плазме крови при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Исследованные группы		Глюкоза, мМ/л	Гликированный гемоглобин, %	С-пептид, нг/мл	Иммунореактивный инсулин, мМед/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)		4,82±0,06	4,98±0,09	2,24±0,20	9,31±0,71
Онкологические больные	I стадия	5,56±0,22* ■ p=0,0001 ▲ p=0,0006	5,49±0,28* ■ p=0,043 ▲ p=0,035	2,13±0,35 ■ p=0,988 ▲ p=0,688	9,16±1,90 ■ p=0,569 ▲ p=0,8855
	II стадия	5,54±0,21* ■ p=0,0015 ▲ p=0,0001	5,42±0,24* ■ p=0,042 ▲ p=0,038	2,81±0,38 ■ p=0,177 ▲ p=0,066	13,28±2,95 ■ p=0,0894 ▲ p=0,0105
	III стадия	5,58±0,15* ■ p=0,0001 ▲ p=0,0001	5,43±0,24* ■ p=0,119 ▲ p=0,011	2,63±0,39 ■ p=0,549 ▲ p=0,355	10,00±1,62 ■ p=0,7431 ▲ p=0,3223
	IV стадия	5,31±0,25 ■ p=0,154 ▲ p=0,231	5,25±0,24 ■ p=0,42 ▲ p=0,39	2,20±0,45 ■ p=0,923 ▲ p=0,346	9,68±2,15 ■ p=0,6288 ▲ p=0,539

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

быть обусловлена в том числе и действием индуцируемого при гипоксии фактора (HIF-1) [10], повышение уровня которого наблюдается вследствие нарушения кровоснабжения ткани опухоли. Индуцибельные HIF приводят к активации потребления глюкозы в раковых клетках за счет активации транскрипции генов транспортеров глюкозы GLUT1 [11]. Для опухолевых клеток характерно преобладание в мембране GLUT-1 [12], имеющих высокое сродство к глюкозе.

Способность опухоли интенсивно захватывать глюкозу из крови связывают также с изменением активности трансфераз гексоз: резко активируется гексокиназа II [13]. Благодаря гексокиназе II с высоким сродством к глюкозе, раковая клетка приобретает способность «вылавливать» глюкозу из окружающей среды даже при низкой ее концентрации.

Метаболизм опухолевых клеток характеризуется также повышенной скоростью утилизации глюкозы за счет гликолиза, сопровождающегося ростом образования лактата [14]. Такая активация катаболизма глюкозы может быть обусловлена также наблюдающейся гипоксией опухоли и сопутствующим повыше-

нием уровня индуцируемого при гипоксии фактора (HIF-1) [15]. Увеличение экспрессии HIF-1a приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клеток к гипоксии, не только стимулируя ангиогенез (гены эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста), но и гликолитических ферментов, таких как гены альдолазы, енолазы, лактатдегидрогеназы [16].

Помимо процессов гликолиза, в опухолевых клетках происходит активация пентозофосфатного пути. Преобладающим в раковых клетках ферментом данного пути является так называемый транскетолазно-подобный белок, специфичный для опухолевой ткани [17]. В итоге при активации пентозофосфатного пути усиливается синтез рибоз, необходимых для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. Это служит материалом для репликации ДНК и синтеза РНК при делении злокачественных клеток. Важно отметить, что увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы совпадает по времени с увеличением соотношения концентраций пентозомонофосфатов

Таблица 2. Содержание макроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы		Na, мМ/мл	K, мМ/мл	Ca, мМ/мл	Cl, мМ/мл	Mg, мМ/мл	P, мМ/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)		142,31±0,75	4,21±0,09	2,21±0,02	103,98±0,35	0,82±0,02	1,10±0,03
Онкологические больные	I стадия	137,93±1,67* ■ p=0,037 ▲ p=0,022	4,36±0,16 ■ p=0,576 ▲ p=0,725	2,51±0,20* ■ p=0,107 ▲ p=0,04	101,97±2,09 ■ p=0,6924 ▲ p=0,227	0,89±0,06* ■ p=0,0485 ▲ p=0,0083	1,24±0,03* ■ p=0,0111 ▲ p=0,0317
	II стадия	138,00±1,03* ■ p=0,003 ▲ p=0,04	4,28±0,14 ■ p=0,541 ▲ p=0,573	2,38±0,03* ■ p=0,004 ▲ p=0,001	103,14±1,29 ■ p=0,063 ▲ p=0,0681	0,98±0,07* ■ p=0,0125 ▲ p=0,011	1,22±0,02* ■ p=0,0268 ▲ p=0,603
	III стадия	139,56±0,64* ■ p=0,016 ▲ p=0,065	4,36±0,11 ■ p=0,257 ▲ p=0,492	2,34±0,03* ■ p=0,012 ▲ p=0,039	104,17±3,41 ■ p=0,385 ▲ p=0,5863	1,27±0,08* ■ p=0,0473 ▲ p=0,0317	1,27±0,09* ■ p=0,0331 ▲ p=0,278
	IV стадия	140,12±0,99 ■ p=0,122 ▲ p=0,126	4,38±0,08* ■ p=0,153 ▲ p=0,386	2,49±0,11* ■ p=0,013 ▲ p=0,014	104,20±1,51 ■ p=0,3798 ▲ p=0,1794	1,79±0,50 ■ p=0,6111 ▲ p=0,3169	1,79±0,5* ■ p=0,0334 ▲ p=0,1257

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

к гексозомонофосфатам во время поздней G1 и S фаз, что позволяет предположить потенциальную роль пентозофосфатов в регуляции пролиферации [18]. Это позволяет сделать вывод о нарушениях углеводного обмена как об одном из возможных пусковых механизмов канцерогенеза.

Статистически значимых отличий по уровням С-пептида и иммунореактивного инсулина в крови онкологических больных выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к их повышению по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Такие результаты могут быть связаны с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Формирование инсулинорезистентности может быть результатом нарушения функционирования рецепторов к инсулину, одной из возможных причин которого может быть окислительная модификация данного белка под действием активирующегося свободнорадикального окисления. Развитие бластоматозного процесса сопровождается повышением уровня супероксидного анион-радикала и других активных форм кислорода,

развитием в организме состояния окислительного стресса [19].

При анализе содержания макроэлементов уже на начальных стадиях канцерогенеза обнаружено статистически значимое снижение уровня Na в плазме крови. Однако при терминальных стадиях уровень натрия в крови значимо от практически здоровых людей не отличается (табл. 2).

Концентрации K и Cl имеет тенденцию к повышению у онкологических больных, но различия этих показателей статистически не значимы. По сравнению с показателями практически здоровых людей при злокачественных новообразованиях значимо повышается содержание Ca, P, Mg (табл. 2).

Анализ уровня микроэлементов в плазме крови онкологических больных показал значимое снижение концентрации Cu (в среднем на 25%), Li (в 2,5–5 раз), рост содержания Sr (до 90%) (табл. 3).

Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток организма, опосредуя свое

Таблица 3. Содержание микроэлементов в плазме крови больных со злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей

Исследованные группы	Fe, мкг/мл	Cu, мкг/мл	Zn, мкг/мл	Li, мкг/мл	Ba, мкг/мл	Sr, мкг/мл
Практически здоровые люди (контрольная группа)	1,24±0,04	1,36±0,08	0,88±0,09	0,005±0,0011	0,007±0,003	0,043±0,008
Онкологические больные	I стадия ■ p=0,028 ▲ p=0,035	1,02±0,07* ■ p=0,031 ▲ p=0,038	0,74±0,14 ■ p=0,534 ▲ p=0,191	0,002±0,0006* ■ p=0,001 ▲ p=0,028	0,006±0,001 ■ p=0,998 ▲ p=0,821	0,074±0,014* ■ p=0,041 ▲ p=0,056
	II стадия ■ p=0,007 ▲ p=0,011	1,06±0,08* ■ p=0,036 ▲ p=0,049	0,49±0,05* ■ p=0,016 ▲ p=0,041	0,002±0,0006* ■ p=0,026 ▲ p=0,038	0,012±0,003 ■ p=0,081 ▲ p=0,319	0,082±0,017* ■ p=0,001 ▲ p=0,013
	III стадия ■ p=0,513 ▲ p=0,319	1,10±0,10* ■ p=0,049 ▲ p=0,037	0,51±0,11* ■ p=0,034 ▲ p=0,048	0,002±0,0007* ■ p=0,018 ▲ p=0,041	0,005±0,002 ■ p=0,827 ▲ p=0,976	0,061±0,03 ■ p=0,156 ▲ p=0,423
	IV стадия ■ p=0,909 ▲ p=0,703	1,25±0,09 ■ p=0,139 ▲ p=0,827	0,47±0,09* ■ p=0,023 ▲ p=0,038	0,001±0,0007* ■ p=0,004 ▲ p=0,032	0,009±0,002 ■ p=0,494 ▲ p=0,998	0,079±0,01* ■ p=0,029 ▲ p=0,017

■ – уровень значимости различий по тесту Манна-Уитни

▲ – уровень значимости различий по тесту Колмогорова-Смирнова

* – различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

влияние путем регулирования систем вторичных посредников и через различные сигнальные пути [20]. Литий влияет на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, β киназу гликогенсинтазы [21] (рис.1).

По данным Suganthi M. с соавторами [23], в зависимости от концентрации лития может оказывать прямопротивоположное действие на апоптоз и пролиферацию клеток. Известно влияние солей лития на Wnt/ β катенин сигнальный путь и также через изменение активности β киназы гликоген синтазы на активность белков, не входящих в состав пути Wnt, например опухолевого супрессора p53 [7].

Однако малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (рис.2) [24]. TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) — цитокин семейства факторов некроза опухоли связывается с рецепторами клеточной смерти DR4 и DR5. При связывании лигандов они активируют каспазу-8, образуя индуцирующий смерть сигнальный комплекс, содержащий рецепторы, адаптер FADD (Fas-associated protein

with death domain) и профермент каспазы-8 [25]. Активированная каспаза-8 высвобождается в цитоплазму и там инициирует протеазный каскад, активирующий эффекторные каспазы — в частности каспазу-3 [26]. Каспаза –3 инактивирует белок-ингибитор нуклеазы CAD (caspase-activated deoxyribonuclease), вызывая фрагментацию ДНК. Каспаза-8, кроме того, расщепляет цитозольный белок Bid, после чего он, превращаясь в активный белок tBid, активирует путем частичного расщепления другой проапоптозный белок — Bax. Тот, взаимодействуя с митохондриальным белком порином, образует во внешней мембране канал, по которому выходит цитохром c [27]. Цитохром c формирует комплекс с цитозольными белками Araf-1, Smac/DIABLO и прокаспазой-9, приводя к образованию активной каспазы-9. Она в свою очередь активирует прокаспазы-3 и –7 [28].

В исследованиях Yan Lan с соавторами [29] была показана повышенная экспрессия рецепторов клеточной смерти, сопровождающаяся активацией каскада каспаз под действием солей лития.

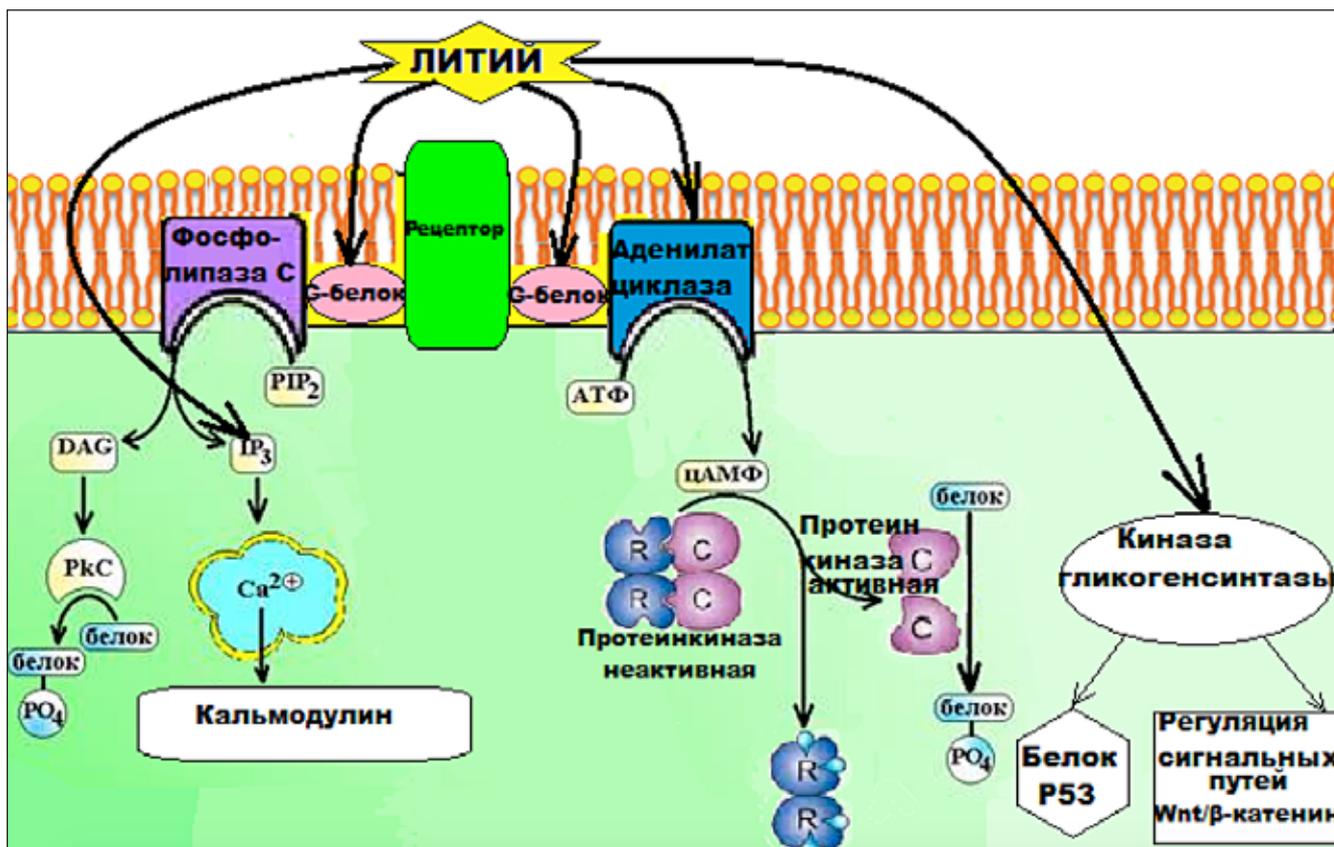


Рис.1. Механизм действия лития (модифицировано по Gould T. D. с соавторами, 2002 [22])

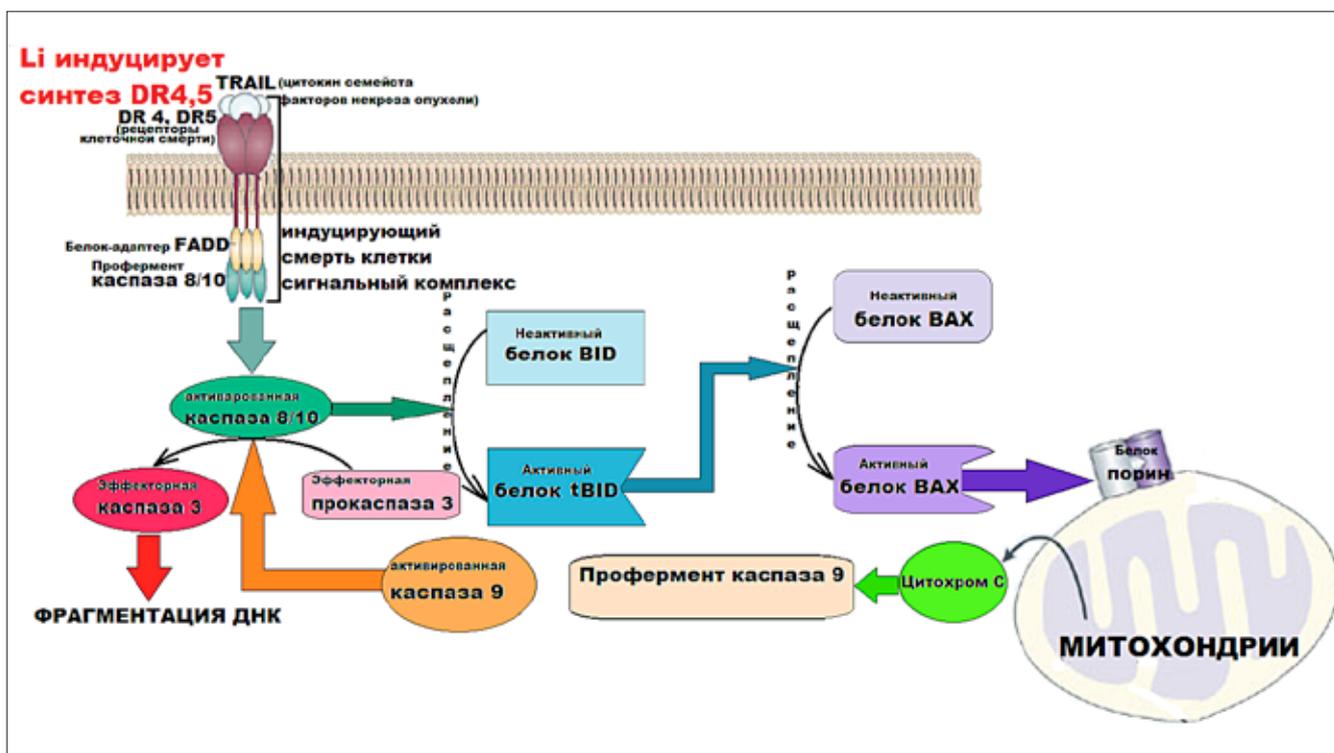


Рис.2. Схема влияния лития на TRAIL-индуцированный апоптоз малигнизированных клеток

Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований может являться одним из патогенетических механизмов канцерогенеза. При недостатке данного микроэлемента возможна такая ситуация, при которой под действием ДНК-повреждающих агентов (активных форм кислорода или ионизирующей радиации) не будет развиваться апоптоз клетки с нарушенной ДНК по причине нарушения активности TRAIL-индуцированного апоптоза. Принимая во внимание тот факт, что литий может модулировать активность ДНК-полимеразы [23], становится ясным, что недостаток данного микроэлемента

особенно в условиях активации свободнорадикального окисления может стать пусковым механизмом для малигнизации клеток.

С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла опосредовано ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы [30].

Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Литература

1. Hei T. K., Sudilovsky O. Effects of a high-sucrose diet on the development of enzyme-altered foci in chemical hepatocarcinogenesis in rats.— *Cancer Res.*, 1985; 45 (6): 2700–2705.
2. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности.— *Цитокины и воспаление.*, 2004;. 3 (1): 8–19.
3. Khuri F. R. Lung cancer chemoprevention.— *Semin. Surg. Oncol.*, 2000; 18 (2): 100–105.
4. Gresner P., Gromadzinska J., Jablonska E., Kaczmarski J., Wasowicz W. Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer.— *Lung Cancer.*, 2009; 65 (1): 34–40.
5. Snow E. T. Metal carcinogenesis: mechanistic implications.— *Pharmacol Ther.*, 1992; 53 (1): 31–65.
6. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.— *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160 (1): 1–40.
7. Watcharasit P., Bijur G. N., Zmijewski J. W., Song L., Zmijewska A., Chen X., Johnson G. V., Jope R. S. Direct, activating interaction between glycogen synthase kinase-3beta and p53 after DNA damage.— *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2002.— 99 (12): 7951–7955.
8. Gehring L., Leonhardt P., Bigl H., Loser T. Serum trace elements in lung cancer—. *Metal ions in Biology and Medicine*, 1998; 5: 583–587.
9. Tran A., Pio B. S., Khatibi B., Czernin J., Phelps M. E., Silverman D. H. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome.— *J Nucl Med*, 2005; 46: 1455–1459.
10. Sutter C. H., Laughner E., Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1alpha protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations.— *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:4748–4753.
11. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H., Gassmann M., Gearhart J. D., Lawler A. M., Yu A. Y., Semenza G. L. Cellular and developmental control of O₂ of hypoxia-inducible factor 1 alpha.— *Genes Dev.*, 1998; 12:149–162.
12. Young C. D., Lewis A. S., Rudolph M. C. et al. Modulation of glucose transporter 1 (GLUT1) expression levels alters mouse mammary tumor cell growth in vitro and in vivo.— *PLoS One.*, 2011; 6 (8): e23205.
13. Fan Y., Zong W.—X.. Hacking hexokinase halts tumor growth.— *Cancer Biol Ther.*, 2008; 7 (7): 1136–1138.
14. Ferreira L. M. Cancer metabolism: The Warburg effect today.— *Exp Mol Pathol.*, 2010; 89 (3): 372–380.
15. Semenza G. L., Roth P. H., Fang H.—M., Wang G. L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1.— *J Biol Chem.*, 1994; 269: 23757.

16. Semenza G. L., Jiang B.—H., Leung S. W., Passantino R., Concordet J.—P., Maire P., Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1.—*J Biol Chem.*, 1996; 271: 32529–32537.
17. Zhang S., Yang J.—H., Guo C.—K., Cai P.—C. Gene silencing of TKTL1 by RNAi inhibits cell proliferation in human hepatoma cells.—*Cancer Lett.*, 2007; 253: 108–114.
18. Vizan P., Alcarraz-Vizan G., Diaz-Moralli S. Modulation of pentose phosphate pathway during cell cycle progression in human colon adenocarcinoma cell line HT29.—*Int J Cancer.*, 2009; 124 (12): 2789–2796.
19. Sanchez-Perez Y., Carrasco-Legleu C., Garcia-Cuellar C, et al. Oxidative stress in carcinogenesis. Correlation between lipid peroxidation and induction of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis.—*Cancer Lett.*, 2005; 217: 25–32.
20. Karlović D., Buljan D.. Apoptosis — the potential pathophysiological mechanism in mood disorders modifiable by lithium salts.—*Biochemia Medica*, 2008; 18 (3): 291–310.
21. Williams R. S.B., Harwood A. J. Lithium therapy and signal transduction.—*Trends in Pharmacological Sciences*, 2000; 21 (2): 61–64.
22. Gould T. D., Chen G., Manji H. K. Mood stabilizer psychopharmacology.—*Clin Neurosci Res*, 2002; 2: 193–212.
23. Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Ravi Sankar B. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7).—*Biological Trace Element Research*, 2012; 150 (1–3): 477–486.
24. Wu X., Lippman S. M. An intermittent approach for cancer chemoprevention.—*Nature Reviews Cancer*, 2011; 11 (12): 879–885.
25. Salvesen G. S., Dixit V. M. Caspase activation: the induced-proximity model.—*Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96 (20): 10964–10967.
26. Hirata, H., Takahashi, A., Kobayashi, S., Yonehara, S., Sawai, H., Okazaki, T., Yamamoto, K., Sasada, M. Caspases are activated in a branched protease cascade and control distinct downstream processes in Fas-induced apoptosis.—*J. Exp. J. Exp. Med.*, 1998; 187:587–600.
27. Skulachev V. P. Mitochondria in the programmed death phenomena; a principle of biology: «It is better to die than to be wrong».—*IUBMB Life*, 2000; 49: 365–373.
28. Kamata H., Hirata H. Redox regulation of cellular signaling. *Cell Signal*, 1999; 11: 1–14.
29. Lan Y., Liu X., Zhang R., Wang K., Wang Y., Hua Z.—C. Lithium enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung carcinoma A549 cells.—*Biometals*, 2013; 26 (2): 241–254.
30. Fontela T, Garcia Hermida O, Gómez-Acebo J. Dihydroergotamine, but not naloxone, counteracts lithium as an inhibitor of glucose-induced insulin release in isolated rat islets in vitro.—*Diabetologia*, 1987; 30 (3): 183–187.

Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях

ФЕДЯНИН М. Ю., ХМЕЛЬКОВА Д. Н., СЕРЕБРИЙСКАЯ С., НИКОЛЬСКАЯ Т. А., ТЮЛЯНДИН С. А.

Одними из наиболее исследуемых в настоящее время в онкологии маркеров являются рецепторы к фактору роста фибробластов, а также лиганды к нему. В данном обзоре мы сконцентрируемся на молекулярных процессах, возникающих при активации рецепторов к фактору роста фибробластов. А также рассмотрим, с какой частотой встречаются нарушения экспрессии компонентов сигнального пути данного рецептора при различных онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: солидные опухоли, рецептор к фактору роста фибробластов, предикторные и прогностические факторы

Контактная информация:

Федянин Михаил Юрьевич — к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, fedianinmu@mail.ru

Хмелькова Дарья Николаевна — н.с. лаборатории трансляционных исследований и персонализированной медицины Центра живых систем, МФТИ, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., darya.khmelkova@gmail.com

Серебрянская Татьяна Сауловна — к.б.н., с.н.с. лаборатории трансляционных исследований и персонализированной медицины Центра живых систем, МФТИ, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., ts.serebriyskaya@gmail.com

Никольская Татьяна Анатольевна — к.б.н., заведующая лабораторией трансляционных исследований и персонализированной медицины Центра живых систем, МФТИ, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер.

Тюляндин Сергей Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, stjulandin@mail.ru

FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR IN CANCER

Fedyanin M, Chmelkova D, Serebriyskaya T, Nikolskaya T, Tjulandin S.

Fibroblast growth factors (FGFs) and their receptors (FGFRs) are involved in key cellular functions, from embryogenesis to angiogenesis. Because of the ability of FGFR signaling to induce cell proliferation, migration and survival in cancer, nowadays FGFR and their ligands are one of the most investigated markers in oncology. In this article, we review FGFR signaling and describe the alterations of this pathway in specific tumors types and show that these observations make FGFRs attractive as targets for specific therapy in cancer

Keywords: solid tumors, fibroblast growth factor receptor, predictive and prognostic factors

Последнее десятилетие ознаменовалось развитием персонализированного подхода в лечении онкологических заболеваний.

Каждый год исследователи находят новые потенциальные биомаркеры, которые могут

определять прогноз течения болезни или предсказывать эффективность назначения различных лекарственных препаратов, а в отдельных случаях могут служить мишенями для разработки новых лекарственных средств.

Одними из таких, наиболее исследуемых в настоящее время в онкологии маркеров являются рецепторы к фактору роста фибробластов, а также лиганды к нему. В данном обзоре мы сконцентрируемся на молекулярных процессах, возникающих при активации рецепторов к фактору роста фибробластов. А также рассмотрим, с какой частотой встречаются нарушения экспрессии компонентов сигнального пути данного рецептора при различных онкологических заболеваниях.

Факторы роста фибробластов, их рецепторы и сигнальные пути

Семейство человеческого фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) включает 22 белковых молекулы. По принципу действия их можно разделить на следующие группы:

- Лиганды к рецепторам (Fibroblast growth factor receptors, FGFRs): FGF1–10, 16–23.
 - Лиганды, обладающие ауто- и/или паракринным действием: FGF1–10, 16–18, 20, 22.
 - Лиганды, функционирующие как гормоны: FGF19, 21, 23.
- Факторы, не способные связываться с рецепторами, также известные как FGF-гомологичные факторы: FGF11–14. Они действуют внутриклеточно. Предполагается, что белки этой группы участвуют в регуляции работы мембранных натриевых каналов [1–3].

Факторы роста фибробластов — многофункциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Множество данных также свидетельствует о том, что нарушенный сигнальный путь FGF может приводить к канцерогенезу [3, 4].

Факторы роста фибробластов воздействуют на клетки через группу рецепторов (FGFRs). У человека описано 4 функционально активных рецептора к семейству белков FGF (FGFR1–4). У пятого рецептора, FGFR5, отсутствует тирозинкиназный домен, в связи с чем он, будучи способным связывать молекулы FGF, не прово-

дит сигнал внутрь клетки, выступая, таким образом, как негативный регулятор сигнального пути FGF [3, 5].

FGFs — это секретируемые гликопротеиды, однако их локализация может быть различной: они обнаруживаются как во внеклеточном матриксе, так и в цитоплазме, а также в ядре клетки. Находясь в экстрацеллюлярном пространстве, FGFs образуют комплексы с гепарин сульфат протеогликанами (ГСП) матрикса. Взаимодействие с рецептором на поверхности клетки (FGFR) возможно только при высвобождении молекулы FGF из комплекса с ГСП; этот процесс обеспечивается гепариназами и протеазами внеклеточного матрикса. После высвобождения молекула FGF связывается с ГСП на мембране клетки, что облегчает дальнейшее образование лиганд-рецепторного комплекса с FGFR [3].

Обнаружение FGFs (а также их рецепторов) в ядре клетки позволило предположить, что они также могут регулировать процессы жизнедеятельности клеток через механизмы, отличные от классического тирозинкиназного сигнального пути [6, 7].

Наиболее изученными представителями описанного семейства факторов роста являются FGF1 и FGF2. FGF1 — единственный фактор из всего семейства, который с высокой аффинностью способен связываться со всеми изоформами рецепторов к фактору роста фибробластов; все остальные FGFs проявляют специфичность к изоформам FGFRs. FGF1 играет роль в процессах ангиогенеза и адипогенеза [5, 8].

FGF2 вовлечен в регуляцию основных процессов существования клетки: пролиферацию, дифференцировку, выживание, клеточную адгезию, миграцию, подвижность и апоптоз. *In vivo* FGF2 регулирует процессы формирования конечностей, заживления ран, ангиогенеза, васкулогенеза и процессы ремоделирования кровеносных сосудов, а также участвует в процессах канцерогенеза. FGF2 проявляет митогенную и хемоаттрактивную активность в отношении эндотелиоцитов и клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также активирует пролиферацию перитцитов. Следует отметить, что FGF2 также стимулирует образование активатора плазминогена и экспрессию металлопротеиназ, играя важную роль в процессах сосудистой стабилизации и моделирования экстрацеллюлярного

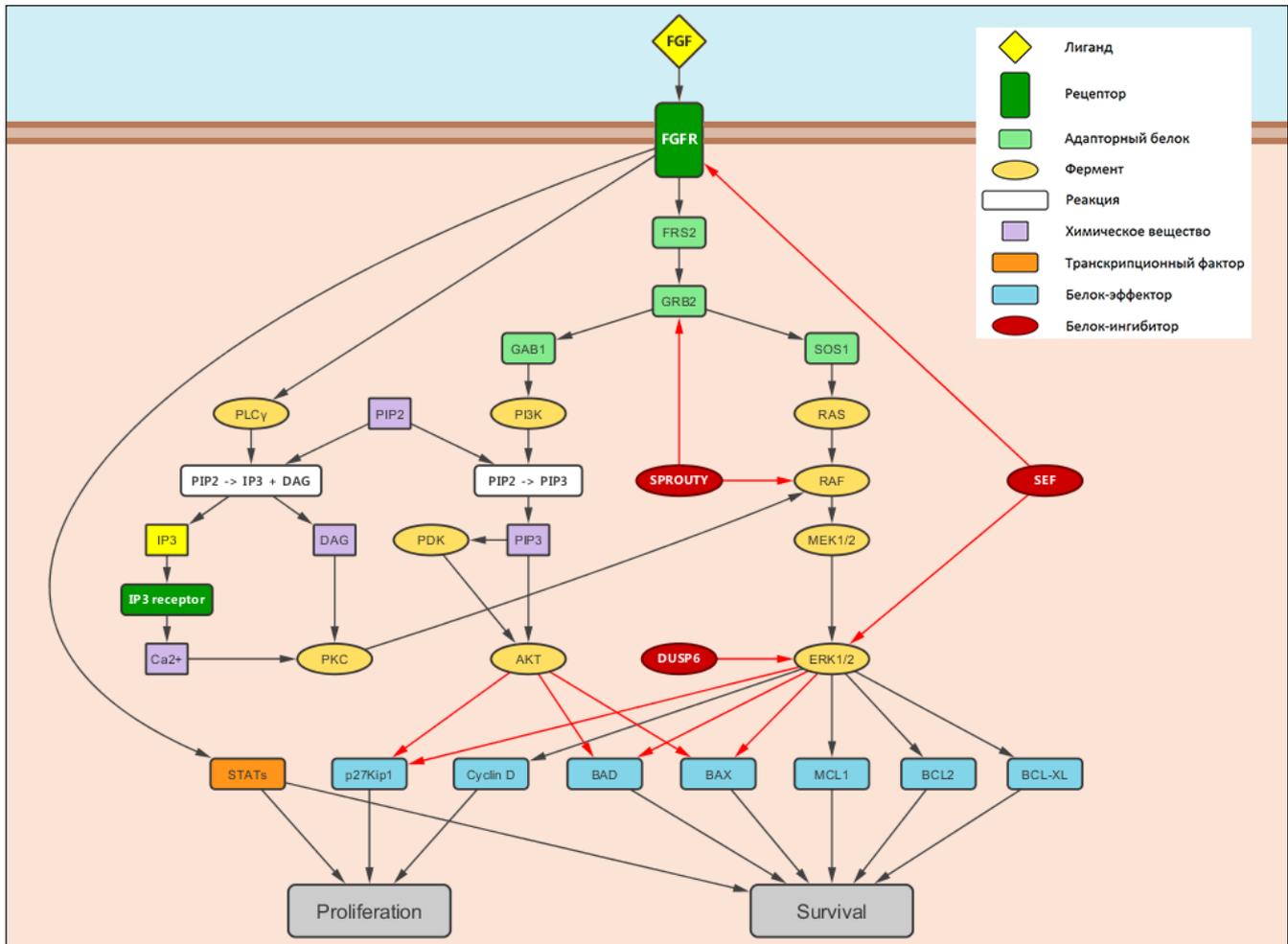


Рис. 1. Сигнальный путь FGF

матрикса [5, 8]. Однако его активность проявляется лишь в совокупности с работой других факторов. Показано, что при выключении гена FGF2 у мышей сохраняется способность к нормальному ангиогенезу, отмечаются незначительные нарушения в формировании скелета и сердечнососудистой и нервной систем [9, 10].

Различные эффекты белков семейства FGF на клетку определяются лиганд-специфичностью соответствующих рецепторов и их изоформ, а также тканеспецифичностью их экспрессии. Структурно молекула рецептора состоит из экстрацеллюлярной части, включающей в себя 3 иммуноглобулин-подобных домена, способных связываться с FGF, трансмембранного перешейка и цитоплазматического внутриклеточного тирозинкиназного домена. В результате альтернативного сплайсинга третьего иммуноглобулин-подобного до-

мена образуется 2 группы изоформ FGFR: IIIВ и IIIС. Исключение составляет FGFR4, который экспрессируется только в виде IIIС изоформы. Интересно отметить, что экспрессия изоформ рецепторов имеет тканеспецифичный характер. Так, изоформы IIIВ обнаружены преимущественно в эпителиальных тканях, тогда как изоформы IIIС характерны для клеток соединительной ткани. Большинство из FGFs могут активировать несколько рецепторов, за исключением FGF7, который способен связываться только с IIIВ изоформой FGFR2 [3, 5].

FGFs осуществляют свои функции в клетке через классический сигнальный путь, включающий в себя активацию PI3K/AKT, MAPK, PLCγ сигнальных каскадов, а также активацию транскрипционных факторов STAT (см. рис.1).

После связывания с лигандом FGFRs могут формировать как гомо-, так и гетеродимеры.

Димеризация рецептора и интернализация лиганда необходимы для дальнейшей передачи FGF сигнала в клетку. В данных процессах участвуют ГСП, экспрессированные на мембране клетки (например, синдеканы и глипиканы) [3, 11]. Связывание лиганда с рецептором приводит к димеризации FGFR и последующей активации его тирозинкиназного домена. Остатки тирозина в киназном домене служат местом посадки адапторных белков, главным из которых является FRS2. Связывание FRS2 с FGFR приводит к фосфорилированию адапторной молекулы за счет киназной активности рецептора. Фосфорилирование FRS2 в свою очередь приводит к активации MAPK (mitogen-activated protein kinase)-киназного каскада RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 через дополнительные адапторные молекулы GRB2 и SOS1, а также к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) через адаптор GAB1. PI3K в свою очередь запускает реакцию образования фосфатидилинозитол-3-фосфата (PIP3) из фосфатидилинозитол-2-фосфата (PIP2). PIP3 совместно с киназой PDK активирует еще одну киназу — АКТ [3, 12, 13]. Активация RAS-RAF-MEK-ERK пути приводит к усилению экспрессии циклина D [3, 14–16]. Кроме того, активация как RAS-ERK пути, так и PI3K-АКТ ведет к подавлению активности ингибитора циклин-зависимой киназы p27KIP1 [17, 18]. Это определяет усиление пролиферации клетки. Активация как RAS, так и PI3K пути способствует выживанию клетки в стрессовых условиях в результате ингибирования апоптотических белков, таких как BAD и BAX [3, 19, 20]. Кроме этого, клетка ускользает от апоптоза путем активации антиапоптотических белков MCL-1, BCL-2 и BCL-XL [3, 19, 21].

Адаптор-независимым путем происходит взаимодействие между остатками тирозина в киназном домене FGFR и SH2 доменом фосфолипазы C γ (PLC γ), что приводит к ее активации [22]. Данная фосфолипаза катализирует реакцию превращения PIP2 в инозитол-3-фосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). IP3 связывается со своим рецептором в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР), что в итоге приводит к открытию кальциевых каналов и выходу ионов кальция из ЭПР в цитоплазму. DAG и кальций необходимы для активации протеинкиназы C (PKC), которая, в свою очередь, способствует дополнительной активации MAPK пути за счет фосфорилирования

RAF [3]. Четвертый сигнальный путь, который могут активировать FGFRs — STAT путь (signal transduction and activation of transcription), который приводит к экспрессии генов, ответственных за такие клеточные процессы как рост, дифференцировка, апоптоз [3, 23].

В регуляции активности сигналов FGFR участвуют различные молекулы:

- DUSP6 (инактивирует ERK),
- белок SPROUTY (ингибирует GRB2 и RAF (BRAF и/или CRAF), приводя к инактивации пути RAS-ERK),
- SEF (подавляет фосфорилирование FGFR, ингибирует ERK) [24–26].

В норме FGFRs отвечают за развитие костно-суставной системы у позвоночных, участвуя в регуляции дифференцировки и пролиферации остеобластов и хондроцитов. Повышенная активность сигнального пути FGF у эмбриона и детей приводит к развитию аномалий скелета, включая карликовость и краниосиностные синдромы, ахондроплазии. Во взрослом организме FGFs вовлечены в процессы физиологического и патологического ангиогенеза. Нарушения в системе FGF-FGFR наблюдаются также при болезни Альцгеймера, мышечной дистрофии Дюшена, диабетической ретинопатии, атеросклерозе [27].

В большом количестве работ отмечают изменения активности лиганд-рецепторного комплекса FGF-FGFR в опухолевых клетках. При этом гиперэкспрессия различных представителей семейств FGF и FGFR может быть обусловлена появлением активирующих мутаций, транслокаций или амплификаций соответствующих генов. Также выявлены альтерации в различных изоформах FGFRs, нарушения экспрессии корцепторов, подавление активности негативных регуляторов FGFRs, например SPROUTY [28].

Рассмотрим изменения в системе FGF-FGFR при ряде наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний.

Рак мочевого пузыря

Самая высокая встречаемость мутаций в генах FGFR была обнаружена у больных раком мочевого пузыря. Показано, что около 50% пациентов с данным типом рака явля-

ются носителями мутаций в кодирующей последовательности гена FGFR3. Интересно, что мутации в FGFR3 ассоциированы главным образом с неинвазивной формой (50–70% пациентов имеют мутации в FGFR3) и гораздо реже возникают при инвазивной форме (в 10–15% случаев) [3, 29–32]. Более половины мутаций в FGFR3, наблюдающихся при раке мочевого пузыря, приходится на долю полиморфизма Ser249Cys в экстрацеллюлярном домене белка. Этот полиморфизм приводит к конститутивной димеризации и лиганд-независимой активации рецептора. К числу наиболее часто встречающихся мутаций можно также отнести полиморфизмы в трансмембранном домене (например, Tyr373Cys). Реже встречаются полиморфизмы в киназном домене, такие как Lys652Glu. Мутации Tyr373Cys и Lys652Glu также приводят к конститутивной активации рецептора FGFR3 [3].

Рак молочной железы

В неизменной ткани молочной железы наиболее высокая экспрессия FGFs и FGFRs отмечается в клетках при образовании протоков, так как этот процесс сопровождается высокой пролиферативной активностью эпителиальных клеток [33]. Таким образом, в отношении молочных желез FGF следует рассматривать как митоген и, следовательно, он может быть вовлечен в процессы канцерогенеза рака молочной железы.

При раке молочной железы амплификация FGFR1 в опухолевых клетках встречается в 4–15% случаях [34]. Выявлена корреляция между амплификацией FGFR1 и гиперэкспрессией белка FGFR1; последняя выявляется в 16–27% случаях люминального В подтипа рака молочной железы, тогда как частота амплификации гена при люминальном В подтипе рака достигает практически до 30% [35]. Отметим, что гиперэкспрессия FGFR1 выявляется практически в половине случаев долькового рака молочной железы.

В моделях *in vivo* показано, что активация FGFR1 приводит к усилению способности опухолевых клеток к инвазии. Это происходит за счет активации матриксной металлопротеиназы-3 и деградации Е-кадгерина [36]. Последнее

является характерной особенностью долькового рака молочной железы, а FGFR1 при данном подтипе рака рассматривается как терапевтическая мишень [37]. Также интересно, что амплификация FGFR1 характерна в большей степени для инвазивного рака, в отличие от карциномы *in situ*. Это является возможным доказательством необходимости активации FGFR1 для инвазии опухоли [38].

Выявлено влияние гиперэкспрессии FGFR1 на выживаемость больных раком молочной железы. Так, в исследовании Elbauomy Elsheikh с соавторами, наличие гиперэкспрессии гена явилось независимым негативным прогностическим фактором для больных с рецептор-эстроген положительным раком молочной железы [34]. Также отметим, что ингибирование FGFR1 приводит к гибели клеток рака молочной железы с гиперэкспрессией данного рецептора [39]. При амплификации гена FGFR1 в 30–40% случаях выявляется и амплификация участка на длинном плече 11 хромосомы, который содержит ген CCND1 (циклин D1) [40]. Известно, что сочетание амплификаций различных генов, включая FGFR1 при раке молочной железы, ухудшает прогноз течения болезни [41]. При гиперэкспрессии HER-2/*neu* амплификация гена FGFR1 — событие крайне редкое, возможно, взаимоисключающее [34].

Амплификация гена FGFR2 встречается в 4–12% случаях рака молочной железы [42]. При этом в опухолях с тройным негативным фенотипом частота амплификации составляет 4% [3]. Выявлена значимость некоторых полиморфизмов гена FGFR2 в предполагаемом развитии рака молочной железы [43, 44]. Принимая во внимание высокую частоту распространения данного варианта аллеля гена FGFR2 (0,4), описанный полиморфизм может определять развитие болезни у большого числа женщин. При этом исследователи заметили, что выявленный полиморфизм ассоциирован в большей степени с развитием эстроген-рецептор положительных опухолей [45]. Выявление и цитоплазматической, и ядерной экспрессии FGFR2 при инвазивном протоковом раке ассоциировано с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [46].

Мутации в гене FGFR3 не были выявлены при раке молочной железы [47, 48]. Однако гиперэкспрессия данного рецептора описана

и коррелирует с низкими показателями выживаемости больных раком молочной железы [49]. Кроме того, в одной из работ было показано, что, основываясь на экспрессии FGFR3, можно отбирать пациентов, которые ответят на терапию тамоксифеном [50]. Биологическое значение FGFR3 в процессах канцерогенеза до конца не раскрыто. Вначале ген работает как онкосупрессор: активируя белки семейства STAT, приводит к снижению пролиферации и усилению процессов дифференцировки клеток. В итоге клетки стареют и погибают через апоптоз [51]. Однако появление мутаций в других генах может приводить к передаче сигнала с FGFR3 на другие сигнальные пути, тем самым усиливая пролиферацию опухолевых клеток. Также замечено, что при сочетании с гиперэкспрессией белков MAPK пути экспрессия FGFR3 наблюдается в клетках с эпителиально-мезенхимальным фенотипом [51].

Гиперэкспрессия FGFR4 встречается намного чаще — у 30% больных [52]. При этом увеличение экспрессии в 4–10 раз от нормы выявляется у 10% больных. Амплификация FGFR4 чаще встречается при гормоно-позитивном раке молочной железы, а также ассоциирована с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и может являться предиктором резистентности к тамоксифену [53]. Ингибирование FGFR2 и FGFR4 приводит лишь к прекращению пролиферации клеток рака молочной железы с гиперэкспрессией данных рецепторов [16, 42]. В работе 2009 года показано, что наличие гиперэкспрессии FGFR4 ассоциировано с резистентностью клеточных линий рака молочной железы к доксорубину и циклофосфамиду. Вероятно это связано с антиапоптотическим действием FGFR4 через активацию белка BCL-XL [54]. Прогностически неблагоприятным оказалось наличие полиморфизма гена FGFR4 — Gly388Arg, приводящего к замене в молекуле FGFR4 аминокислоты глицина на аргинин в 388 положении. Данный полиморфизм определяет стабилизацию рецептора и поддерживает его в активном состоянии более длительное время [55–57].

Другим механизмом вовлечения FGF-FGFR в процессы канцерогенеза при раке молочной железы является альтернативный сплайсинг мРНК FGFR. К примеру, альтернативный сплайсинг приводит к изменению экстрацел-

люлярной части и С-терминального домена внутриклеточной части FGFR2. Одним из вариантов такой изоформы рецептора является FGFR2-IIIc. Он не встречается в неизменном эпителии, однако экспрессирован в клетках рака молочной железы [58]. Выявлено и снижение активности одного из регуляторов работы FGF-FGFR комплекса при раке молочной железы — белка SEF [59].

Кроме процессов канцерогенеза, изменение активности FGF-FGFR комплекса отмечается при развитии резистентности к антиэстрогенам при рецептор-эстроген положительных опухолях молочной железы [60]. Примером служит FGFR1, гиперэкспрессия которого приводит к резистентности ER+ клеточных линий рака молочной железы к эндокринотерапии [35].

Таким образом, наличие гиперэкспрессии или мутации в генах FGFR при раке молочной железы ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения болезни и может рассматриваться как мишень для разработки препаратов целенаправленного действия, особенно при дольковом раке молочной железы, и для преодоления резистентности к терапии ингибиторами ароматазы и тамоксифеном при гормоно-позитивных опухолях.

Немелкоклеточный рак легкого

При раке легкого также описаны нарушения в структуре генов FGFR. Однако частота обнаружений мутаций не превышает 10% и изменения затрагивают преимущественно ген FGFR4 [61, 62].

Амплификация гена FGFR1 выявляется в 20% случаях плоскоклеточного рака легкого. При этом клеточные линии данного подтипа опухоли легкого крайне чувствительны к ингибиторам FGFR [63]. Совместная экспрессия FGFR1 и PDGFR (рецептора тромбоцитарного фактора роста) в клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого приводит к продукции трансформирующего фактора роста (TGF), который в свою очередь индуцирует процессы эпителиально-мезенхимального перехода. Кроме этого, более высокая экспрессия FGFR1 обнаруживается в клетках опухоли легкого с мезенхимальным фенотипом в сравнении с клетками эпителиального фенотипа [64]. Так-

же при раке легкого отмечена высокая экспрессия FGFR1 и 2 в совокупности с гиперэкспрессией лигандов к данным рецепторам — FGF2 и 9. FGF2 в клеточных линиях рака легкого активирует процессы эпителиально-мезенхимального перехода. Таким образом, FGFR1 может поддерживать эпителиально-мезенхимальный переход клеток и способствовать метастазированию опухоли.

В исследовании итальянских авторов на выборке из 274 больных аденокарциномой легкого статистически значимо показано негативное прогностическое значение наличия полиморфизма гена FGFR4 — Gly388Arg. Обнаружение последнего определяет повышенный риск прогрессирования болезни, наличие метастазов в лимфоузлах и низкие показатели выживаемости при аденокарциноме легкого [65]. Однако в трех других исследованиях негативное влияние наличия данного полиморфизма на выживаемость больных раком легкого не было подтверждено [66–68]. Тем не менее, в исследовании японских авторов неблагоприятное прогностическое значение полиморфизма гена FGFR4 — Gly388Arg было выявлено у больных с поражением лимфоузлов при раке легкого [68].

Рассматривая прогностическое значение экспрессии комплекса FGF2-FGFR1 при раке легкого, отметим противоречие в полученных результатах исследований. Особенно это касается роли FGF2 [69–74]. Так, в исследовании, включившем данные 335 больных немелкоклеточным раком легкого, высокий уровень экспрессии FGF2 в опухолевых клетках был ассоциирован с низкими показателями 5-летней выживаемости (37% против 59%, $p=0,015$). Однако влияния экспрессии FGFR1 на выживаемость доказать не удалось. С другой стороны, высокая экспрессия FGF2 в строге опухоли была ассоциирована с высокими показателями 5-летней выживаемости (70% против 53%, $p=0,024$) [75]. А в исследовании Bremnes с соавторами получены противоположные результаты: отмечено значимое негативное влияние экспрессии FGFR1, но не FGF2, на показатели выживаемости [76]. Отметим, что у больных I стадией экспрессия FGF2 не была ассоциирована с низкими показателями выживаемости [77]. Исследования отличались методами определения экспрес-

сии FGF2 (иммуногистохимия или ELISA), стадиями болезни. Возможно, при унификации оценки экспрессии FGF2 и FGFRs на однородной группе пациентов немелкоклеточного рака легкого удастся более четко определить прогностическое влияние данных белков на течение болезни.

В итоге можно отметить, что исследование ингибиторов как рецепторов FGFR1 и 4, так и лигандов (FGF2 и 9) при раке легкого является крайне востребованным в онкологии.

Рак желудка

Не менее значимой патологией является рак желудка, что обусловлено его распространением в популяции и неблагоприятным прогнозом при распространенных формах болезни.

В небольшом исследовании, включившем 24 больных раком желудка, в 50% образцах опухоли была выявлена амплификация гена FGFR1, тогда как гиперэкспрессия белка FGFR1 выявляется у 61% пациентов. В данной работе не было выявлено корреляций между экспрессией FGFR1 и клинико-морфологическими характеристиками заболевания [78].

При рассмотрении молекулярных изменений в опухоли, было отмечено, что гиперэкспрессия Her-2/neu и мутации в гене KRAS характерны для высокодифференцированного рака желудка с относительно благоприятным течением болезни [79, 80], тогда как амплификация MET и FGFR2 является отличительной особенностью агрессивных опухолей желудка с диффузным характером роста [81, 82].

Амплификация FGFR2 выявляется как в клеточных линиях, так и в опухолях желудка [83]. При этом частота выявления амплификации данного гена составляет порядка 10% [84–86]. Кроме этого обнаруживаются и активирующие мутации в гене FGFR2 [85]. Интересно отметить, что амплификация FGFR2, выявленная в клеточных линиях рака желудка, приводит к формированию лиганд-независимой активации сигнального пути. Опухолевая клетка начинает продуцировать FGF7. В итоге секретируемый клеткой FGF7 поддерживает дальнейшую пролиферацию клеток [87]. Кро-

ме этого отмечено, что амплификация гена FGFR2 может сочетаться с делецией С-терминального экзона гена, что препятствует интернализации рецептора, а это поддерживает рецептор в активном состоянии [88]. Клеточные линии рака желудка с амплификацией FGFR2 также имеют повышенный уровень фосфорилирования тирозинкиназных рецепторов из семейства рецептора эпидермального фактора роста: EGFR, Her-2/neu и ErbB3. В этой ситуации невозможно ингибировать EGFR гефитинибом и эрлотинибом [86].

Амплификация гена FGFR3 — событие редкое не только в опухолях желудка, но и при других нозологиях. В клеточных линиях рака желудка не было выявлено нарушений экспрессии данного гена [89]. В клиническом же исследовании экспрессия FGFR3 не имела значимого влияния на прогноз [90].

При раке желудка выявлена и амплификация гена FGFR4, наличие которой ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Как и при других опухолях, прогностически значимым также оказалось наличие полиморфизма гена FGFR4 — Gly388Arg, приводящее к замене в молекуле FGFR4 аминокислоты глицина на аргинин в 388 положении [91].

В исследовании японских авторов, включившем данные 222 больных раком желудка, высокий уровень экспрессии FGFR1, 2, 3, 4 (без амплификации) был выявлен в 30%, 51%, 64% и 79% опухолях, соответственно. При этом гиперэкспрессия FGFR1, 2 и 4 ассоциирована с более выраженной глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и распространенной стадией заболевания, а также с наличием висцеральных метастазов. Интересно отметить некоторое несоответствие экспрессии FGFR в первичной опухоли и в метастазах в лимфоузлах: конкордантность в экспрессии FGFR1 составила 69%, для FGFR2—50%, для FGFR4—76%. При однофакторном анализе гиперэкспрессия FGFR1, 2, 4 в первичной опухоли была статистически значимо ассоциирована с низкими показателями выживаемости. Однако при многофакторном анализе достоверное влияние гиперэкспрессии подтверждено не было. Только коэкспрессия нескольких FGFR, наряду со стадией болезни, оказывала достоверное негативное влияние на выживаемость при многофакторном анализе [90].

Таким образом, блокирование FGFR2 и 4 при диссеминированном раке желудка видится перспективным направлением фармацевтической онкологии.

Рак толстой кишки

Все четыре наиболее изученных рецептора к фактору роста фибробластов экспрессируются клетками рака толстой кишки [92, 93]. FGFR1 и FGFR2 экспрессированы как в аденомах толстой кишки, так и в клетках инвазивного рака, что может указывать на участие FGFRs в процессах трансформации неизмененного эпителия в опухоль [94].

Амплификация гена FGFR1 при раке толстой кишки — событие редкое и составляет 5%. При этом отмечена высокая степень конкордантности статуса гена FGFR1 между первичной опухолью и метастазами в регионарных лимфоузлах — 98%. Интересно, что амплификация гена FGFR1 не всегда ассоциирована с высоким уровнем мРНК и уровнем белка на мембране опухолевых клеток. Антипролиферативный эффект ингибитора FGFR1 наблюдается только в клеточных линиях с высоким уровнем белка FGFR1 [95]. Таким образом, можно сделать вывод, что для определения популяции больных раком толстой кишки, потенциально чувствительных к анти-FGFR1 терапии, необходимо оценивать экспрессию данного белка в опухоли с помощью метода иммуногистохимии.

Отметим, что экспрессия FGFR2 в эпителиоцитах неизмененной крипты толстой кишки отмечается в дифференцированных клетках, локализующихся в верхней части кишечной крипты [96]. В нормальном эпителии FGFR2 участвует в процессах пролиферации и дифференцировки клеток [92, 97]. В клетках рака толстой кишки, белок FGFR2 выявляется как на мембране, так и в цитоплазме. При этом в клеточных линиях рака толстой кишки определяется повышенная экспрессия таких лигандов FGFR2, как FGF2, 8, 9 и 18 [98]. То есть регуляция пролиферации клеток рака толстой кишки через FGFR2 происходит аутокринным путем. Снижение экспрессии FGFR2 приводило к угнетению пролиферации, инвазии и миграции клеток рака толстой кишки *in vitro* и *in vivo* [99].

Рассматривая клинико-морфологические особенности опухоли при гиперэкспрессии FGFR2, отметим высокую степень дифференцировки таких опухолей [92, 93]. Нейроэндокринные клетки микроокружения опухоли способны секретировать FGF7 — лиганд изоформы рецептора FGFR2 IIIB [98]. Данный белок вовлечен в процессы опухолевого ангиогенеза при раке толстой кишки, а также способствует прикреплению опухолевых клеток к базальной мембране сосудов [99, 100]. Опухолевые клетки способны секретировать FGF10, также являющийся лигандом рецептора FGFR2 IIIB [101]. Тем самым опять подчеркиваем, что рост и ангиогенез рака толстой кишки регулируются, наряду с паракринным и аутокринным путем.

С учетом роли межклеточных взаимодействий между опухолевыми клетками и клетками стромы опухоли, была изучена экспрессия FGF1, FGF2 и FGFR1, FGFR2 в клетках рака и прилежащем эпителии неизменной слизистой толстой кишки. Уровень экспрессии FGFR2 был выше в прилежащем к опухоли неизменном эпителии, тогда как уровень экспрессии FGF1, FGF2, FGFR1 не различался между опухолевыми клетками и эпителиоцитами. Авторы также отметили, что при наличии метастазов в печени гиперэкспрессия в опухоли и неизменном эпителии была характерна только для FGFR1 [102].

В клетках рака толстой кишки обнаруживаются измененные формы FGFR3, образованные в результате нарушенного сплайсинга, роль которых до конца не изучена [103]. Также выявляется коэкспрессия FGFR4 и его лиганда FGF19 [104]. Кроме этого в 5% опухолей обнаруживаются мутации в гене FGFR3, прогностическое значение которых также пока не определено [85]. При изучении белка активации фибробластов (FAP) отмечена его роль в процессах инвазии и миграции клеток рака толстой кишки. Данный белок приводит к активации внутриопухолевых фибробластов, которые в свою очередь начинают продуцировать FGF1. Выявлено, что FGF1 при формировании комплекса с FGFR3 повышает способность клеток рака толстой кишки к инвазии и миграции [105].

При раке толстой кишки FGFR4 играет важную роль в процессах взаимодействия опухолевых клеток и стромы [106]. Наличие полиморфизма рецептора G388R значимо коррелирует с распространением первичной опухоли

и поражением метастазами регионарных лимфоузлов [107]. Ингибирование моноклональными антителами к FGF19 образования комплекса FGF19-FGFR4 прекращает рост опухоли у ксенографтных моделей рака толстой кишки HCT116 и Colo201 [104].

Отмечена высокая экспрессия FGFR4 в клетках рака толстой кишки, резистентных к фторурацилу и оксалиплатину. Совместное введение химиопрепаратов и ингибитора FGFR4 в данный тип клеточной линии значительно увеличивало число клеток в апоптозе за счет подавления экспрессии антиапоптотического белка с-FLIP. При этом именно резистентные к оксалиплатину клетки опухоли были более чувствительны к комбинации оксалиплатина и ингибитора FGFR4, нежели клетки, изначально чувствительные к оксалиплатину. Таким образом, авторы сделали вывод, что гиперэкспрессия FGFR4 может быть ответственна за развитие устойчивости рака толстой кишки к химиотерапии фторурацилом и оксалиплатином [108].

Таким образом, комплекс FGF-FGFR играет одну из важных ролей в процессе развития опухолей толстой кишки. При этом воздействие на весь спектр рецепторов к фактору роста фибробластов, по-видимому, будет иметь значение при терапии диссеминированного рака толстой кишки. Кроме этого по экспрессии FGFR1 в опухоли можно прогнозировать наличие у пациента метастазов в печени.

Перспективы терапевтического воздействия на комплекс FGF-FGFR

В настоящее время основными препаратами таргетной терапии являются моноклональные антитела к рецепторам и их лигандам, а также малые молекулы, ингибирующие тирозинкиназную активность белков, в том числе рецепторов. Число ингибиторов тирозинкиназ, селективно блокирующих FGFR, на данный момент крайне невелико. Большинство ингибиторов тирозинкиназ способны подавлять фосфорилирование тирозинкиназ различных молекул. В связи с чем блокируется не только FGFR, но зачастую и VEGFR и PDGFR, что обусловлено схожестью тирозинкиназных доменов данных рецепторов. Это с одной стороны усиливает эффект препаратов, а с другой — расширяет спектр осложнений лечения. Ряд существующих препаратов в высоких концентрациях также обладает способностью ин-

гибировать FGFR — сорафениб, вандетаниб, мотесаниб, однако повышение концентрации этих препаратов ассоциировано с выраженной токсичностью лечения. В рекомендованных же терапевтических концентрациях адекватное блокирование данными препаратами тирозинкиназного домена FGFR сомнительно.

Некоторые селективные ингибиторы тирозинкиназы FGFR были исключены из исследований в связи с неприемлемой токсичностью [109]. В ряде случаев исследования, для которых шел отбор пациентов по наличию мутации в генах FGFR, закрывались досрочно в связи с крайне медленным набором. К примеру, в исследовании препарата FP-1039 предполагалось включать больных раком эндометрия с мутациями в гене FGFR2. Из 70 скринированных больных ни одного не удалось включить в исследование (clinicaltrials.gov).

Одними из наиболее изученных ингибиторов тирозинкиназ рецепторов с зарегистрированной анти-FGFR активностью являются пазопаниб, седираниб, бриваниб, нинтеданиб. При этом в опухолях с выраженной активностью FGFR пути, применение пазопаниба, бриваниба, нинтеданиба оказалось не эффективным [110–116]. Обнадёживающие результаты получены при изучении препарата сидераниб при раке яичников. Однако описанные эффекты, вероятнее всего связаны с анти-VEGFR действием данной малой молекулы [117]. Следует отметить, что в проведенных исследованиях с представленными препаратами не применялся дифференцированный отбор пациентов по экспрессии предполагаемых мишеней воздействия препаратов, в том числе и FGF-FGFR.

Большие надежды возлагались на препарат довитиниб, имеющий другой спектр мишеней, наряду с FGFR он блокирует FLT3, KIT и CSF1R. На ESMO2014 были представлены результаты исследования довитиниба у больных раком эндометрия во 2 линии лечения в зависимости от наличия мутации в гене FGFR2. Исследование было досрочно завершено, так как не была выполнена статистическая гипотеза. Однако были получены неожиданные результаты: объективный эффект от применения FGFR2 ингибитора (довитиниба) оказался выше в группе больных без мутации в гене FGFR2 (16% против 5%), время до прогрессирования не различалось между группами. Тем не менее, медиана продолжительности жизни

ни была выше в группе с мутацией (20,2 против 9,3 месяцев). С одной стороны, препарат показал активность у больных раком эндометрия, с другой стороны, роль мишени (мутация FGFR2), на которую должен был бы воздействовать препарат, не подтвердилась [118].

Примером моноклонального антитела к FGF служит молекула FP1039 — белковая молекула, состоящая из внеклеточной части FGFR1-IIIc и Fc домена иммуноглобулина IgG1. Данный препарат способен предотвращать связывание различных факторов роста фибробластов с их рецепторами. При этом препарат показывает антипролиферативный и антиангиогенный эффект на клеточных линиях злокачественных опухолей [119].

Несмотря на то, что анти-FGFR терапия находится на раннем этапе клинического изучения в онкологии, уже сейчас видны определенные трудности в реализации данного лечебного подхода, такие как высокая токсичность, не всегда валидированная мишень воздействия, необходимость отбора пациентов в зависимости от активности FGF-FGFR пути, а также в зависимости от наличия мутаций в молекулах нижележащих сигнальных путей.

Заключение

Значимость комплекса FGF-FGFR в процессах канцерогенеза и в прогрессировании опухолей различной нозологии не вызывает сомнений. Это создает предпосылки для появления работ, посвященных поиску возможностей лекарственного воздействия на данный сигнальный путь. Тем не менее, существует ряд ограничений для быстрого выхода на терапевтическую арену препаратов с анти-FGFR активностью. Основным препятствием, на наш взгляд, является отсутствие валидированного биомаркера FGFR сигнального пути в отношении эффективности препаратов с анти-FGFR активностью. Тем самым в ряде исследований воздействию лекарственным препаратом подвергались все больные, большинство из которых не имели мишени для действия препарата. Однако улучшение фармацевтической составляющей в создании препаратов с избирательной анти-FGFR активностью и развитие методов молекулярной диагностики в онкологии позволит преодолеть все сложности.

Литература

- Itoh N., The Fgf families in humans, mice, and zebrafish: their evolutionary processes and roles in development, metabolism, and disease. *Biol Pharm Bull*, 2007. 30 (10): p. 1819–1825.
- Ornitz D. M., Xu J., Colvin J. S., McEwen D. G., MacArthur C. A., Coulier F., et al., Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*, 1996. 271 (25): p. 15292–15297.
- Turner N., Grose R., Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10 (2): p. 116–129.
- Katoh M., Nakagama H., FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*, 2014. 34 (2): p. 280–300.
- Beenken A., Mohammadi M., The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2009. 8 (3): p. 235–253.
- Bryant D. M., Stow J. L., Nuclear translocation of cell-surface receptors: lessons from fibroblast growth factor. *Traffic*, 2005. 6 (10): p. 947–954.
- Imamura T., Engleka K., Zhan X., Tokita Y., Forough R., Roeder D., et al., Recovery of mitogenic activity of a growth factor mutant with a nuclear translocation sequence. *Science*, 1990. 249 (4976): p. 1567–1570.
- Bikfalvi A., Klein S., Pintucci G., Rifkin D. B., Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocr Rev*, 1997. 18 (1): p. 26–45.
- Miller D. L., Ortega S., Bashayan O., Basch R., Basilico C., Compensation by fibroblast growth factor 1 (FGF1) does not account for the mild phenotypic defects observed in FGF2 null mice. *Mol Cell Biol*, 2000. 20 (6): p. 2260–2268.
- Dono R., Texido G., Dussel R., Ehmke H., Zeller R., Impaired cerebral cortex development and blood pressure regulation in FGF-2-deficient mice. *EMBO J*, 1998. 17 (15): p. 4213–4225.
- Simons M., Horowitz A., Syndecan-4-mediated signalling. *Cell Signal*, 2001. 13 (12): p. 855–862.
- Ong S. H., Guy G. R., Hadari Y. R., Laks S., Gotoh N., Schlessinger J., et al., FRS2 proteins recruit intracellular signaling pathways by binding to diverse targets on fibroblast growth factor and nerve growth factor receptors. *Mol Cell Biol*, 2000. 20 (3): p. 979–989.
- Ong S. H., Hadari Y. R., Gotoh N., Guy G. R., Schlessinger J., Lax I., Stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase by fibroblast growth factor receptors is mediated by coordinated recruitment of multiple docking proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98 (11): p. 6074–6079.
- Lin N., Chen S., Pan W., Xu L., Hu K., Xu R., NP603, a novel and potent inhibitor of FGFR1 tyrosine kinase, inhibits hepatic stellate cell proliferation and ameliorates hepatic fibrosis in rats. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011. 301 (2): p. C469–477.
- Meloche S., Pouyssegur J., The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. *Oncogene*, 2007. 26 (22): p. 3227–3239.
- Koziczak M., Holbro T., Hynes N. E., Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through downregulation of D-type cyclins. *Oncogene*, 2004. 23 (20): p. 3501–3508.
- Lee J. G., Kay E. P., PI 3-kinase/Rac1 and ERK1/2 regulate FGF-2-mediated cell proliferation through phosphorylation of p27 at Ser10 by KIS and at Thr187 by Cdc25A/Cdk2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52 (1): p. 417–426.
- Miyake M., Ishii M., Koyama N., Kawashima K., Kodama T., Anai S., et al., 1-tert-butyl-3-[6-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-diethylamino-butylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-urea (PD173074), a selective tyrosine kinase inhibitor of fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3), inhibits cell proliferation of bladder cancer carrying the FGFR3 gene mutation along with up-regulation of p27/Kip1 and G1/G0 arrest. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010. 332 (3): p. 795–802.
- Pardo O. E., Arcaro A., Salerno G., Raguz S., Downward J., Seckl M. J., Fibroblast growth factor-2 induces translational regulation of Bcl-XL and Bcl-2 via a MEK-dependent pathway: correlation with resistance to etoposide-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2002. 277 (14): p. 12040–12046.
- Goetz R., Mohammadi M., Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013. 14 (3): p. 166–180.
- Balmanno K., Cook S. J., Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway. *Cell Death Differ*, 2009. 16 (3): p. 368–377.
- Mohammadi M., Honegger A. M., Rotin D., Fischer R., Bellot F., Li W., et al., A tyrosine-phosphorylated carboxy-terminal peptide

- of the fibroblast growth factor receptor (Fig) is a binding site for the SH2 domain of phospholipase C-gamma 1. *Mol Cell Biol*, 1991. 11 (10): p. 5068–5078.
23. Hart K. C., Robertson S. C., Kanemitsu M. Y., Meyer A. N., Tynan J. A., Donoghue D. J., Transformation and Stat activation by derivatives of FGFR1, FGFR3, and FGFR4. *Oncogene*, 2000. 19 (29): p. 3309–3320.
 24. Smith T. G., Karlsson M., Lunn J. S., Eblaghie M. C., Keenan I. D., Farrell E. R., et al., Negative feedback predominates over cross-regulation to control ERK MAPK activity in response to FGF signalling in embryos. *FEBS Lett*, 2006. 580 (17): p. 4242–4245.
 25. Mason J. M., Morrison D. J., Basson M. A., Licht J. D., Sprouty proteins: multifaceted negative-feedback regulators of receptor tyrosine kinase signaling. *Trends Cell Biol*, 2006. 16 (1): p. 45–54.
 26. Kovalenko D., Yang X., Nadeau R. J., Harkins L. K., Friesel R., Sef inhibits fibroblast growth factor signaling by inhibiting FGFR1 tyrosine phosphorylation and subsequent ERK activation. *J Biol Chem*, 2003. 278 (16): p. 14087–14091.
 27. Baird A., Böhlen P., Fibroblast growth factors, in Peptide growth factors and their receptors I. 1990, Springer. p. 369–418.
 28. Matthews D. J., Gerritsen M. E., Targeting protein kinases for cancer therapy. 2011: John Wiley & Sons.
 29. Iyer G., Milowsky M. I., Fibroblast growth factor receptor-3 in urothelial tumorigenesis. *Urol Oncol*, 2013. 31 (3): p. 303–311.
 30. Cappellen D., De Oliveira C., Ricol D., de Medina S., Bourdin J., Sastre-Garau X., et al., Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet*, 1999. 23 (1): p. 18–20.
 31. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J., Kogevinas M., Amoros A., Tardon A., et al., Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (22): p. 3664–3671.
 32. di Martino E., Tomlinson D. C., Knowles M. A., A Decade of FGF Receptor Research in Bladder Cancer: Past, Present, and Future Challenges. *Adv Urol*, 2012. 2012: p. 429213.
 33. Welm B. E., Freeman K. W., Chen M., Contreras A., Spencer D. M., Rosen J. M., Inducible dimerization of FGFR1: development of a mouse model to analyze progressive transformation of the mammary gland. *J Cell Biol*, 2002. 157 (4): p. 703–714.
 34. Elbauomy Elsheikh S., Green A. R., Lambros M. B., Turner N. C., Grainge M. J., Powe D., et al., FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis. *Breast Cancer Res*, 2007. 9 (2): p. R23.
 35. Turner N., Pearson A., Sharpe R., Lambros M., Geyer F., Lopez-Garcia M.A., et al., FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res*, 2010. 70 (5): p. 2085–2094.
 36. Xian W., Pappas L., Pandya D., Selfors L. M., Derksen P. W., de Bruin M., et al., Fibroblast growth factor receptor 1-transformed mammary epithelial cells are dependent on RSK activity for growth and survival. *Cancer Res*, 2009. 69 (6): p. 2244–2251.
 37. Brunello E., Brunelli M., Bogina G., Calio A., Manfrin E., Nottegar A., et al., FGFR-1 amplification in metastatic lymph-nodal and haematogenous lobular breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012. 31: p. 103.
 38. Jang M., Kim E., Choi Y., Lee H., Kim Y., Kim J., et al., FGFR1 is amplified during the progression of in situ to invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res*, 2012. 14 (4): p. R115.
 39. Reis-Filho J.S., Simpson P. T., Turner N. C., Lambros M. B., Jones C., Mackay A., et al., FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2006. 12 (22): p. 6652–6662.
 40. Courjal F., Cuny M., Simony-Lafontaine J., Louason G., Speiser P., Zeillinger R., et al., Mapping of DNA amplifications at 15 chromosomal localizations in 1875 breast tumors: definition of phenotypic groups. *Cancer Res*, 1997. 57 (19): p. 4360–4367.
 41. Cuny M., Kramar A., Courjal F., Johannsdottir V., Iacopetta B., Fontaine H., et al., Relating genotype and phenotype in breast cancer: an analysis of the prognostic significance of amplification at eight different genes or loci and of p 53 mutations. *Cancer Res*, 2000. 60 (4): p. 1077–1083.
 42. Ray M. E., Yang Z. Q., Albertson D., Kleer C. G., Washburn J. G., Macoska J. A., et al., Genomic and expression analysis of the 8p11–12 amplicon in human breast cancer cell lines. *Cancer Res*, 2004. 64 (1): p. 40–47.
 43. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M.,

- Pharoah P. D., Thompson D., Ballinger D. G., et al., Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*, 2007. 447 (7148): p. 1087–1093.
44. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., Sinkina T. V., Voronina E. N., Lazarev A. F., et al., Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. *Eur J Hum Genet*, 2009. 17 (12): p. 1688–1691.
 45. Fanale D., Amodeo V., Corsini L. R., Rizzo S., Bazan V., Russo A., Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. *Oncogene*, 2012. 31 (17): p. 2121–2128.
 46. Sun S., Jiang Y., Zhang G., Song H., Zhang X., Zhang Y., et al., Increased expression of fibroblastic growth factor receptor 2 is correlated with poor prognosis in patients with breast cancer. *J Surg Oncol*, 2012. 105 (8): p. 773–779.
 47. Sibley K., Stern P., Knowles M. A., Frequency of fibroblast growth factor receptor 3 mutations in sporadic tumours. *Oncogene*, 2001. 20 (32): p. 4416–4418.
 48. Greenman C., Stephens P., Smith R., Dalgliesh G. L., Hunter C., Bignell G., et al., Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*, 2007. 446 (7132): p. 153–158.
 49. Kuroso K., Imai Y., Kobayashi M., Yanagimoto K., Suzuki T., Kojima M., et al., Immunohistochemical detection of fibroblast growth factor receptor 3 in human breast cancer: correlation with clinicopathological/molecular parameters and prognosis. *Pathobiology*, 2010. 77 (5): p. 231–240.
 50. Tomlinson D. C., Knowles M. A., Speirs V., Mechanisms of FGFR3 actions in endocrine resistant breast cancer. *Int J Cancer*, 2012. 130 (12): p. 2857–2866.
 51. Lafitte M., Moranvillier I., Garcia S., Peuchant E., Iovanna J., Rousseau B., et al., FGFR3 has tumor suppressor properties in cells with epithelial phenotype. *Mol Cancer*, 2013. 12: p. 83.
 52. Jaakkola S., Salmikangas P., Nylund S., Partanen J., Armstrong E., Pyrhonen S., et al., Amplification of fgfr4 gene in human breast and gynecological cancers. *Int J Cancer*, 1993. 54 (3): p. 378–382.
 53. Meijer D., Sieuwerts A. M., Look M. P., van Agthoven T., Foekens J. A., Dorssers L. C., Fibroblast growth factor receptor 4 predicts failure on tamoxifen therapy in patients with recurrent breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2008. 15 (1): p. 101–111.
 54. Roidl A., Berger H. J., Kumar S., Bange J., Knyazev P., Ullrich A., Resistance to chemotherapy is associated with fibroblast growth factor receptor 4 up-regulation. *Clin Cancer Res*, 2009. 15 (6): p. 2058–2066.
 55. Becker N., Nieters A., Chang-Claude J., The fibroblast growth factor receptor gene Arg388 allele is not associated with early lymph node metastasis of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. 12 (6): p. 582–583.
 56. Jezequel P., Campion L., Joalland M. P., Millour M., Dravet F., Classe J. M., et al., G388R mutation of the FGFR4 gene is not relevant to breast cancer prognosis. *Br J Cancer*, 2004. 90 (1): p. 189–193.
 57. Spinola M., Leoni V. P., Tanuma J., Pettinicchio A., Frattini M., Signoroni S., et al., FGFR4 Gly388Arg polymorphism and prognosis of breast and colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2005. 14 (2): p. 415–419.
 58. Moffa A. B., Tannheimer S. L., Ethier S. P., Transforming potential of alternatively spliced variants of fibroblast growth factor receptor 2 in human mammary epithelial cells. *Mol Cancer Res*, 2004. 2 (11): p. 643–652.
 59. Zisman-Rozen S., Fink D., Ben-Izhak O., Fuchs Y., Brodski A., Kraus M. H., et al., Downregulation of Sef, an inhibitor of receptor tyrosine kinase signaling, is common to a variety of human carcinomas. *Oncogene*, 2007. 26 (41): p. 6093–6098.
 60. McLeskey S.W., Zhang L., El-Ashry D., Trock B. J., Lopez C. A., Kharbanda S., et al., Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antiestrogen ICI 182,780 and two aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 1998. 4 (3): p. 697–711.
 61. Ding L., Getz G., Wheeler D. A., Mardis E. R., McLellan M.D., Cibulskis K., et al., Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2008. 455 (7216): p. 1069–1075.
 62. Marks J. L., McLellan M.D., Zakowski M. F., Lash A. E., Kasai Y., Broderick S., et al., Mutational analysis of EGFR and related signaling pathway genes in lung adenocarcinomas identifies a novel somatic kinase domain mutation in FGFR4. *PLoS One*, 2007. 2 (5): p. e426.
 63. Weiss J., Sos M. L., Seidel D., Peifer M., Zander T., Heuckmann J. M., et al., Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung

- cancer. *Sci Transl Med*, 2010. 2 (62): p. 62ra93.
64. Thomson S., Petti F., Sujka-Kwok I., Epstein D., Haley J. D., Kinase switching in mesenchymal-like non-small cell lung cancer lines contributes to EGFR inhibitor resistance through pathway redundancy. *Clin Exp Metastasis*, 2008. 25 (8): p. 843–854.
 65. Spinola M., Leoni V., Pignatiello C., Conti B., Ravagnani F., Pastorino U., et al., Functional FGFR4 Gly388Arg polymorphism predicts prognosis in lung adenocarcinoma patients. *J Clin Oncol*, 2005. 23 (29): p. 7307–7311.
 66. Falvella F. S., Frullanti E., Galvan A., Spinola M., Noci S., De Cecco L., et al., FGFR4 Gly388Arg polymorphism may affect the clinical stage of patients with lung cancer by modulating the transcriptional profile of normal lung. *Int J Cancer*, 2009. 124 (12): p. 2880–2885.
 67. Matakidou A., El Galta R., Rudd M. F., Webb E. L., Bridle H., Eisen T., et al., Further observations on the relationship between the FGFR4 Gly388Arg polymorphism and lung cancer prognosis. *Br J Cancer*, 2007. 96 (12): p. 1904–1907.
 68. Sasaki H., Okuda K., Kawano O., Yukiue H., Yano M., Fujii Y., Fibroblast growth factor receptor 4 mutation and polymorphism in Japanese lung cancer. *Oncol Rep*, 2008. 20 (5): p. 1125–1130.
 69. Shou Y., Hirano T., Gong Y., Kato Y., Yoshida K., Ohira T., et al., Influence of angiogenetic factors and matrix metalloproteinases upon tumour progression in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2001. 85 (11): p. 1706–1712.
 70. Takanami I., Tanaka F., Hashizume T., Kikuchi K., Yamamoto Y., Yamamoto T., et al., The basic fibroblast growth factor and its receptor in pulmonary adenocarcinomas: an investigation of their expression as prognostic markers. *Eur J Cancer*, 1996. 32A (9): p. 1504–1509.
 71. Iwasaki A., Kuwahara M., Yoshinaga Y., Shirakusa T., Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. 25 (3): p. 443–448.
 72. Brattstrom D., Bergqvist M., Larsson A., Holmertz J., Hesselius P., Rosenberg L., et al., Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res*, 1998. 18 (2A): p. 1123–1127.
 73. Isa S., Kawaguchi T., Teramukai S., Minato K., Ohsaki Y., Shibata K., et al., Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer: results from JMTO LC 0004. *J Thorac Oncol*, 2009. 4 (9): p. 1104–1110.
 74. Brattstrom D., Bergqvist M., Hesselius P., Larsson A., Lamberg K., Wernlund J., et al., Elevated preoperative serum levels of angiogenic cytokines correlate to larger primary tumours and poorer survival in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2002. 37 (1): p. 57–63.
 75. Donnem T., Al-Shibli K., Al-Saad S., Busund L. T., Bremnes R. M., Prognostic impact of fibroblast growth factor 2 in non-small cell lung cancer: coexpression with VEGFR-3 and PDGF-B predicts poor survival. *J Thorac Oncol*, 2009. 4 (5): p. 578–585.
 76. Bremnes R. M., Camps C., Sirera R., Angiogenesis in non-small cell lung cancer: the prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood. *Lung Cancer*, 2006. 51 (2): p. 143–158.
 77. Kojima H., Shijubo N., Abe S., Thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in patients with Stage I lung adenocarcinoma. *Cancer*, 2002. 94 (4): p. 1083–1093.
 78. Oki M., Yamamoto H., Taniguchi H., Adachi Y., Imai K., Shinomura Y., Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers. *World J Gastroenterol*, 2008. 14 (37): p. 5650–5656.
 79. Yokota J., Yamamoto T., Miyajima N., Toyoshima K., Nomura N., Sakamoto H., et al., Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue. *Oncogene*, 1988. 2 (3): p. 283–287.
 80. Yashiro M., Nishioka N., Hirakawa K., K-ras mutation influences macroscopic features of gastric carcinoma. *J Surg Res*, 2005. 124 (1): p. 74–78.
 81. Kuniyasu H., Yasui W., Kitadai Y., Yokozaki H., Ito H., Tahara E., Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992. 189 (1): p. 227–232.
 82. Tsujimoto H., Sugihara H., Hagiwara A., Hattori T., Amplification of growth factor receptor genes and DNA ploidy pattern in the progression of gastric cancer. *Virchows Arch*, 1997. 431 (6): p. 383–389.
 83. Hattori Y., Odagiri H., Nakatani H., Miyagawa K.,

- Naito K., Sakamoto H., et al., K-sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin-binding growth factor receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87 (15): p. 5983–5987.
84. Yoshida T., Sakamoto H., Terada M., Amplified genes in cancer in upper digestive tract. *Semin Cancer Biol*, 1993. 4 (1): p. 33–40.
85. Jang J. H., Shin K. H., Park J. G., Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers. *Cancer Res*, 2001. 61 (9): p. 3541–3543.
86. Kunii K., Davis L., Gorenstein J., Hatch H., Yashiro M., Di Bacco A., et al., FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res*, 2008. 68 (7): p. 2340–2348.
87. Nakazawa K., Yashiro M., Hirakawa K., Keratinocyte growth factor produced by gastric fibroblasts specifically stimulates proliferation of cancer cells from scirrhous gastric carcinoma. *Cancer Res*, 2003. 63 (24): p. 8848–8852.
88. Cha J. Y., Maddileti S., Mitin N., Harden T. K., Der C. J., Aberrant receptor internalization and enhanced FRS2-dependent signaling contribute to the transforming activity of the fibroblast growth factor receptor 2 IIIb C3 isoform. *J Biol Chem*, 2009. 284 (10): p. 6227–6240.
89. Shin E. Y., Lee B. H., Yang J. H., Shin K. S., Lee G. K., Yun H. Y., et al., Up-regulation and co-expression of fibroblast growth factor receptors in human gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000. 126 (9): p. 519–528.
90. Murase H., Inokuchi M., Takagi Y., Kato K., Kojima K., Sugihara K., Prognostic significance of the co-overexpression of fibroblast growth factor receptors 1, 2 and 4 in gastric cancer. *Mol Clin Oncol*, 2014. 2 (4): p. 509–517.
91. Ye Y., Shi Y., Zhou Y., Du C., Wang C., Zhan H., et al., The fibroblast growth factor receptor-4 Arg388 allele is associated with gastric cancer progression. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17 (12): p. 3354–3361.
92. Yoshino M., Ishiwata T., Watanabe M., Komine O., Shibuya T., Tokunaga A., et al., Keratinocyte growth factor receptor expression in normal colorectal epithelial cells and differentiated type of colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2005. 13 (2): p. 247–252.
93. Otte J. M., Schmitz F., Banasiewicz T., Drews M., Folsch U. R., Herzig K. H., Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in colorectal cancer. *Eur J Clin Invest*, 2000. 30 (3): p. 222–229.
94. Jayson G. C., Vives C., Paraskeva C., Schofield K., Coutts J., Fleetwood A., et al., Coordinated modulation of the fibroblast growth factor dual receptor mechanism during transformation from human colon adenoma to carcinoma. *Int J Cancer*, 1999. 82 (2): p. 298–304.
95. Goke F., Goke A., von Massenhausen A., Franzen A., Sharma R., Kirsten R., et al., Fibroblast growth factor receptor 1 as a putative therapy target in colorectal cancer. *Digestion*, 2013. 88 (3): p. 172–181.
96. Matsuda Y., Ishiwata T., Yamahatsu K., Kawahara K., Hagio M., Peng W. X., et al., Overexpressed fibroblast growth factor receptor 2 in the invasive front of colorectal cancer: a potential therapeutic target in colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2011. 309 (2): p. 209–219.
97. Visco V., Belleudi F., Marchese C., Leone L., Aimati L., Cardinali G., et al., Differential response to keratinocyte growth factor receptor and epidermal growth factor receptor ligands of proliferating and differentiating intestinal epithelial cells. *J Cell Physiol*, 2004. 200 (1): p. 31–44.
98. Watanabe M., Ishiwata T., Nishigai K., Moriyama Y., Asano G., Overexpression of keratinocyte growth factor in cancer cells and enterochromaffin cells in human colorectal cancer. *Pathol Int*, 2000. 50 (5): p. 363–372.
99. Narita K., Fujii T., Ishiwata T., Yamamoto T., Kawamoto Y., Kawahara K., et al., Keratinocyte growth factor induces vascular endothelial growth factor-A expression in colorectal cancer cells. *Int J Oncol*, 2009. 34 (2): p. 355–360.
100. Kudo M., Ishiwata T., Nakazawa N., Kawahara K., Fujii T., Teduka K., et al., Keratinocyte growth factor-transfection-stimulated adhesion of colorectal cancer cells to extracellular matrices. *Exp Mol Pathol*, 2007. 83 (3): p. 443–452.
101. Matsuike A., Ishiwata T., Watanabe M., Asano G., Expression of fibroblast growth factor (FGF) –10 in human colorectal adenocarcinoma cells. *J Nippon Med Sch*, 2001. 68 (5): p. 397–404.
102. Sato T., Oshima T., Yoshihara K., Yamamoto N., Yamada R., Nagano Y., et al., Overexpression of the fibroblast growth factor receptor-1 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2009. 21 (1): p. 211–216.
103. Jang J. H., Shin K. H., Park Y. J., Lee R. J., McKeehan W. L., Park J. G., Novel transcripts of fibroblast growth factor receptor 3 reveal aberrant

- splicing and activation of cryptic splice sequences in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2000. 60 (15): p. 4049–4052.
104. Desnoyers L. R., Pai R., Ferrando R. E., Hotzel K., Le T., Ross J., et al., Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models. *Oncogene*, 2008. 27 (1): p. 85–97.
105. Henriksson M. L., Edin S., Dahlin A. M., Oldenborg P. A., Oberg A., Van Guelpen B., et al., Colorectal cancer cells activate adjacent fibroblasts resulting in FGF1/FGFR3 signaling and increased invasion. *Am J Pathol*, 2011. 178 (3): p. 1387–1394.
106. Liu R., Li J., Xie K., Zhang T., Lei Y., Chen Y., et al., FGFR4 promotes stroma-induced epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2013. 73 (19): p. 5926–5935.
107. Bange J., Pechtl D., Cheburkin Y., Specht K., Harbeck N., Schmitt M., et al., Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg (388) allele. *Cancer Res*, 2002. 62 (3): p. 840–847.
108. Turkington R. C., Longley D. B., Allen W. L., Stevenson L., McLaughlin K., Dunne P. D., et al., Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4): a targetable regulator of drug resistance in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2014. 5: p. e1046.
109. Knights, V. and S. J. Cook, De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. *Pharmacol Ther*, 2010. 125 (1): p. 105–17.
110. Taylor, S.K., et al., A phase II study of pazopanib in patients with recurrent or metastatic invasive breast carcinoma: a trial of the Princess Margaret Hospital phase II consortium. *Oncologist*, 2010. 15 (8): p. 810–8.
111. Cristofanilli, M., et al., A randomized phase II study of lapatinib + pazopanib versus lapatinib in patients with HER2+ inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. 137 (2): p. 471–82.
112. Brady, J., et al., An open-label study of the safety and tolerability of pazopanib in combination with FOLFOX6 or CapeOx in patients with colorectal cancer. *Invest New Drugs*, 2013. 31 (5): p. 1228–35.
113. Shiang, C.Y., et al., Amplification of fibroblast growth factor receptor-1 in breast cancer and the effects of brivanib alaninate. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 123 (3): p. 747–55.
114. Siu, L., et al., NCIC Clinical Trials Group and AGITG: Phase III randomized trial of cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with metastatic (MET) chemotherapy refractory K-RAS wild-type (WT) colorectal carcinoma (CRC): The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO. 20 trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30 (suppl 4): p. 3504.
115. Dempke, W.C. and R. Zippel, Brivanib, a novel dual VEGF-R2/bFGF-R inhibitor. *Anticancer Res*, 2010. 30 (11): p. 4477–83.
116. Du Bois, A., et al. AGO-OVAR 12: A randomized placebo-controlled GCIG/ENGOT-INTERGROUP phase III trial of standard frontline chemotherapy plus/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013.
117. Raja, F., et al., Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2013. 23 (8)
118. Konecny G, F.N., Garcia A, et al., Phase 2 study of second-line dovitinib (TKI258) in patients with fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) -mutated or nonmutated advanced and/or metastatic endometrial cancer. *ESMO2014*. LBA27.
119. Zhang, H., et al., FP-1039 (FGFR1: Fc), a soluble FGFR1 receptor antagonist, inhibits tumor growth and angiogenesis. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007. 6 (11 Supplement): p. B55-B55.

Эндоскопические критерии диагностики различных макроскопических вариантов неходжкинских лимфом желудка

МАЛИХОВА О. А., ПОДДУБНАЯ И. В., ТУМАНЯН А. О., КУВШИНОВ Ю. П., УНГИАДЗЕ Г. В.

Желудок по мнению большинства исследователей является наиболее частой локализацией лимфом желудочно-кишечного тракта, но эндоскопическая семиотика и диагностика этих поражений разработана недостаточно.

Цель работы: Разработка эндоскопических критериев диагностики неходжкинских лимфом желудка.

Материалы и методы: Эндоскопическая картина лимфом желудка изучена нами у 250 пациентов, при этом поражение у 160 (64%) больных расценено как первичное, а у 90 (36%) – вторичное.

В нашей работе всем пациентам проводилось стандартное видеоэндоскопическое исследование желудка, которое включало осмотр с увеличением в 115 раз, в комплексе с узкоспектральным анализом микрососудистого рисунка слизистого и подслизистого слоев стенки желудка, с последующей хромогастроскопией 0,4% раствором индигокармина и эндоскопическим ультразвуковым исследованием. Диагноз лимфомы верифицирован морфологическим и иммуногистохимическим методами.

Результаты: Согласно нашим наблюдениям длительность существования гастроэнтерологической патологии до установления наличия опухоли, в группе с первичной лимфомой желудка весьма вариабельна: в течении первых 3-х месяцев диагноз установлен у 30,6% (49 больных), в течение 6 месяцев у 18,1% (29 больных), в срок от 6 до 12 месяцев у 15,6% (25 больных) и отдельно следует отметить, что практически у трети пациентов 27,5% (44 больных) диагноз первичной лимфомы желудка был установлен спустя год.

Макроскопическая форма опухолевого поражения желудка была представлена: следующими вариантами: экзофитная – 22 пациента (8,8%), Инфильтративная 54 (21,6%), Язвенная – 37 (14,8%), инфильтративно-язвенная 71 (28,4%), гастритоподобная 36 (14,4%), смешанная 30 – (12,0%).

Вторым направлением нашей работы было выявление особенностей макроскопических проявлений в зависимости от морфологического варианта лимфомы желудка. Как показывает анализ представленных в данных при MALT- лимфоме преобладала гастритоподобная форма роста 34,3%, при диффузно-крупноклеточной В -клеточной лимфоме MALT типа – инфильтративно-язвенная форма роста, так же как и в случае диффузно-крупноклеточной В – клеточной лимфоме – в 45,0% и 41,1% соответственно. Инфильтративная форма чаще встречалась в группе больных фолликулярной лимфой – 31,8%, а при лимфоме Беркита преобладала язвенная форма роста опухоли – 60,0%.

Заключение: Установлены наиболее информативные эндоскопические критерии диагностики НХЛ желудка.

Ключевые слова: Онкология, экстранодальные лимфомы, эндоскопическая семиотика, эндоскопия, неходжкинские лимфомы желудка.

Контактная информация:

Малихова Ольга Александровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндоскопии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН.

Поддубная Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, чл.— корр. РАМН, зав. кафедрой онкологии, проректор по научной работе Российской медицинской академии постдипломного образования.

Туманян А.О. — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Кувшино Юрий Павлович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндоскопии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Унгиадзе Гурам Вахтангович — д.м.н., профессор, зав. отделением эндоскопии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

ENDOSCOPIC CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF VARIOUS MACROSCOPIC FORMS OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF STOMACH

Malikhova Olga, Poddubnaya Irina, Tumanyan Armen, Kuvshinov Yuriy, Ungiadze Guram

Background: Many investigators account that a stomach is the most often localization of gastrointestinal lymphomas. But endoscopic semiotics and diagnostic of those lesions is elaborated insufficiently.

Purpose: The purpose of our investigation was working out of non-Hodgkin's gastric lymphoma endoscopic criteria.

Materials and methods: We examined 250 patients with gastric lymphoma, from those primary and secondary lesions were in 160 (64%) cases and 90 (36%) cases, respectively. All patients was performed standard videoendoscopy, which included magnified endoscopy with NBI (Narrow Band Imaging), followed by chromoendoscopy with indigocarmine (0.4% solution) and EUS. Diagnosis of lymphoma was confirmed by morphology and immunohistochemistry.

Results: According to our observations gastroenterological pathology duration to diagnosis of tumor was very variable: diagnosis was established during first 3 months in 30,6% cases (49 patients), during 6 month in 18,1% cases (29 patients), from 6 to 12 months in 15,6% cases (25 patients). Separately should be noted, that almost in one third cases primary gastric lymphoma was diagnosed after one year.

Macroscopic form of gastric tumor was represented by follow variants: exophytic – 22 cases (8,8%), infiltrative – 54 cases (21,6%), ulcerous – 37 cases (14,8%), infiltrative-ulcerous – 71 cases (28,4%), similar to gastritis – 36 cases (14,4%), mixed – 30 cases (12%).

The second endpoint of our work was detection of macroscopic features depending on morphological variant of lymphoma. Analysis of represented data demonstrated prevalence similar to gastritis form (33,4%) for MALT-lymphoma, infiltrative-ulcerous form as for diffuse large-cell B-cell lymphoma of MALT-type, as for diffuse large-cell B-cell lymphoma – 45,0% and 41,1%, respectively. Infiltrative form was more often in group of patients with follicular lymphoma – 31,8%, and ulcerous form predominated for Burkett's lymphoma – 60,0%.

Conclusion: Were established the most informative endoscopic criteria for diagnosis non-Hodgkin's gastric lymphoma.

Keywords: Oncology, extranodal lymphoma, endoscopic semiotics, endoscopy, non-Hodgkin's gastric lymphoma.

Хотя желудок, по мнению большинства исследователей, является наиболее частой локализацией лимфом желудочно-кишечного тракта, эндоскопическая семиотика и диагностика этих поражений разработана недостаточно [1, 2, 3, 4]. При этом, как правило, не проводится структурный анализ эндоскопической картины с точки зрения дифференци-

альной значимости ее отдельных проявлений [5, 6, 7, 8]. Мы считаем, что целенаправленный и детальный анализ макроскопических проявлений лимфом желудка позволит повысить эффективность эндоскопической диагностики данной патологии в целом. Эндоскопическая картина лимфом желудка изучена нами у 250 пациентов, при этом поражение

Таблица № 1. Сроки установления диагноза первичной лимфомы желудка

Сроки установления диагноза первичной лимфомы желудка	В первые 3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	От 1 до 2-х лет	От 2-х до 3-х лет	Всего
Количество больных	49 (30,6%)	29 (18,1%)	38 (23,8%)	25 (15,6%)	19 (11,9%)	160

Таблица № 2. Сроки установления диагноза вторичной лимфомы желудка

Сроки установления диагноза вторичной лимфомы желудка	В первые 3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	От 1 до 2-х лет	От 2-х до 3-х лет	Всего
Количество больных	21 (18,9%)	26 (23,4%)	28 (25,2%)	7 (6,3%)	8 (7,2%)	90

у 160 (64%) больных расценено как первичное, а у 90 (36%) — вторичное.

При тщательном анализе развития болезни нами установлено, что в группе с первичными лимфомами желудка практически одна треть (32%) пациентов имели гастроэнтерологический анамнез: язвенную болезнь желудка, хронический атрофический, гипертрофический или смешанный гастриты, зачастую ассоциированные с инфекцией *H. Pylori*.

Согласно нашим наблюдениям, длительность существования гастроэнтерологической патологии до установления наличия опухоли в группе с первичной лимфомой желудка весьма вариабельна: в течении первых 3-х месяцев диагноз установлен у 30,6% (49 больных), в течении 6 месяцев у 18,1% (29 больных), в срок от 6 до 12 месяцев у 15,6% (25 больных). Отдельно следует отметить, что практически у трети пациентов 27,5% (44 больных) диагноз первичной лимфомы желудка был установлен спустя год. (таблица № 1).

Так же отдельно необходимо отметить, что диагноз первичной лимфомы желудка у 8% пациентов выявлен при плановом обследовании по поводу сопутствующих заболеваний и оказался диагностической находкой.

В группе пациентов со вторичным поражением желудка от момента установления диагноза и локализации первичной опухоли до

времени выявления поражения желудка сроки были различны и представлены в таблице № 2.

Как видно из представленных в таблице данных, поражение желудка в большинстве случаев развилось в первые два года заболевания, что диктует необходимость регулярных эндоскопических исследований желудка с целью своевременного выявления его метастатического поражения при лимфомах.

Чаще всего, при лимфомах желудка поражалось более двух его отделов — **30,8%**, т.е. имел место **мультицентричный рост** опухоли. Это не противоречит современным данным литературы и чаще отмечается при вторичном поражении. Тело желудка вовлекалось в процесс в трети наблюдений (29,6%). На третьем месте по частоте поражения находится проксимальный отдел желудка.

Учитывая особенности макроскопических проявлений лимфом желудка, на первом этапе мы считали целесообразным изложить семиотику всех типов поражения этого органа. Мы проводили ее на основании эндоскопической классификации, разработанной в отделении эндоскопии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Б.К. Поддубным и А.А. Машаловым. В процессе нашей работы был выделен дополнительный макроскопический вариант лимфомы, который мы сочли необходимым включить в данную классификацию — **гастритоподобный**.

Таблица № 3. Распределение больных лимфомой желудка в зависимости от макроскопической формы роста

Макроскопическая форма роста	Количество больных	Процентное (%) соотношение
Экзофитная	22	8,8%
Инфильтративная	54**	21,6%
Язвенная	37	14,8%
Инфильтративно-язвенная	71**	28,4%
Гастритоподобная	36	14,4%
Смешанная	30	12,0%
Всего	250	100,0

* $p < 0,005$ в сравнении с другими макроскопическими формами роста опухоли

** $p < 0,001$ в сравнении с другими макроскопическими формами роста опухоли

Данная классификация может показаться излишне детализированной, но оправдала себя на практике за многолетнее ее использование. Такая детализация отражает все многообразие макроскопических вариантов лимфом желудка, и лежит в основе правильной дифференциальной диагностики. Распределение больных в соответствии с выделенными макроскопическими формами лимфом желудка представлены в таблице № 3.

Как видно из таблицы, при лимфомах желудка инфильтративно-язвенное поражение встречается достоверно чаще (28,4%) по сравнению со всеми другими макроскопическими формами роста опухоли. Инфильтративное его поражение отмечено в 21,6%. В 14,8% встречается язвенная форма роста опухоли. Гастритоподобный вариант опухоли отмечен в 14,4%. Однако статистически достоверной разницы в указанных выше группах не отмечено. Достоверно реже встречались смешанная и экзофитная формы роста опухоли в 12,0% и 8,8% соответственно.

Бляшковидный вариант лимфомы отмечен нами у 11 пациентов, что составляет 50,0%. Поражение характеризуется наличием одиночных или множественных подслизистых опухолевых образований полушаровидной формы с углублением на верхушке. В нашей работе в 3-х случаях подслизистые узлы носили одиночный характер, что составило 27,3%, а у 8 пациентов (72,7%) узлы в желудке были множественными (рис. № 1 А, Б).

Полиповидный вариант лимфомы желудка

В нашей работе полиповидная форма роста отмечалась в 3-х случаях (13,6%). Опухоль имеет вид округлой, сферической или конусо-

образной опухоли, характеризуется наличием одиночных или множественных полиповидных образований на широком основании с разрыхленной слизистой белесовато-красного цвета, углублением на верхушке. Нарушение слизистой на их верхушке проявляется так же в виде поверхностных эрозий и язв (рис. № 2 А, Б).

Узловая форма роста выявлялась у 8 пациентов, что составило 36,4%.

Данная форма опухоли является весьма вариабельной в своих макроскопических проявлениях и может выглядеть как массивные бугристые экзофитные образования больших размеров от 2,0 до 10 см в диаметре, чаще полушаровидной формы, над которыми слизистая оболочка желудка остается без изменений, а также как уплощенные узловые образования с эрозированной или изъязвленной поверхностью (рис. № 3 А, Б).

Инфильтративная форма

Инфильтративная форма роста определялась у 54 пациентов, что составило 21,6%. Из них в большинстве случаев выявлялся бугристо-инфильтративный вариант у 26 (48,1%) больных. Плоско-инфильтративный тип выявлен у 17 (31,5%) пациентов и в 11 случаях (20,3%) имела место гигантоскладочная форма роста.

Плоско-инфильтративный вариант лимфомы желудка, отмеченный в 31,5% случаев, характеризуется диффузной опухолевой инфильтрацией, распространяющейся преимущественно по подслизистому слою стенки желудка. При этом имеется локальное или диффузное утолщение складок слизистой



Рисунок №1 А, Б. Бляшковидная форма лимфомы желудка



Рисунок № 2 А, Б. Полиповидная форма лимфомы желудка



Рисунок № 3 А, Б. Узловая форма лимфомы желудка



А плоско-инфильтративный вариант

Рисунок № 4 А, Б. Инфильтративная форма лимфомы желудка



Б Бугристо-инфильтративный вариант

оболочки, их неравномерное расширение. Ориентация складок большой кривизны тела желудка нарушается, создается впечатление об их извитости и прерывистости. Даже при значительном опухолевом поражении складки слизистой оболочки желудка остаются относительно подвижными при инструментальной пальпации, а стенка желудка сохраняет свою эластичность. Характерными для этой формы поражения являются гиперемия, рыхлость, легкая повышенная ранимость и контактная кровоточивость слизистой (рис. № 4 А).

Для *бугристо-инфильтративного варианта* лимфомы желудка (48,1%), характерна неравномерная бугристость и ограниченное утолщение складок в сочетании со значительным уменьшением просвета желудка при относительной сохранности и эластичности стенок. Зоны поражения могут чередоваться с интактными участками слизистой оболочки желудка (рис. № 4 Б).

Гигантоскладочный вариант отмечен нами в 20,3% случаев. При этом варианте лимфомы определяются значительно утолщенные, высокие, извитые складки тела желудка часто с переходом на свод, со стекловидным блеском и отечностью и неравномерной окраской слизистой оболочки, а так же поверхностными эрозиями неправильной формы. При инсuffляции воздуха складки могут



Рисунок № 5. Гигантоскладочный вариант

незначительно уплощаться, менять свою конфигурацию, что свидетельствует о частичной сохранности эластичности стенок желудка. Высота складок слизистой значительно превышает их размеры, в отличие от других вариантов инфильтративной формы лимфомы желудка, что и послужило основанием для выделения данной макроскопической формы (рис. № 5).

Язвенная форма лимфомы желудка отмечена нами у 37 пациентов, что составило 14,8%. В 18 случаях (48,6%) язвенный дефект выглядел как глубокая хроническая каллезная пептическая язва округлой формы с ров-

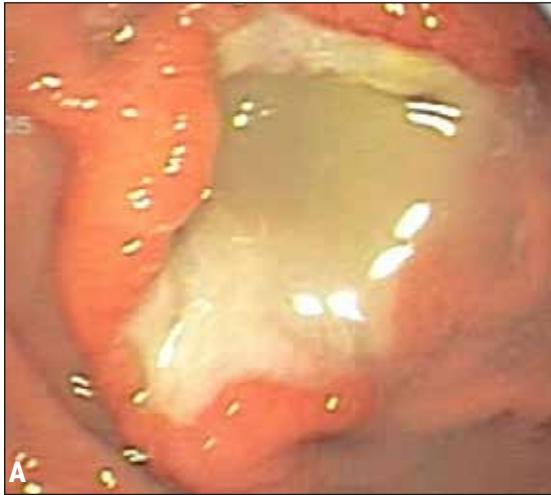


Рисунок № 6 А, Б. Язвенная форма лимфомы



Рисунок № 7 А, Б. Инфильтративно-язвенный вариант лимфомы желудка

ным дном, покрытым фибринозно-некротическим налетом, выраженной конвергенцией складок. Дифференциально-диагностическим признаком могут служить более приподнятые утолщенные края язвы, что обусловлено перифокальной подслизистой опухолевой инфильтрацией.

Другим вариантом данной формы лимфомы является наличие неглубокого полигональной формы язвенного дефекта, окруженного неизменной слизистой, с гладкой поверхностью. Такой язвенный дефект встречался в нашем исследовании у 11 пациентов

(29,7%). Он может быть одиночным, но чаще встречается наличие нескольких язв, которые располагаются в различных отделах желудка с интактными участками слизистой желудка между ними (рис. № 6 А). Следующий вариант является, вероятно, эволюцией узлового или бляшковидного варианта, отмеченный у 8 пациентов (21,6%) представляющий собой глубокий язвенный дефект, в ряде случаев выходящий за стенку желудка с образованием перигастральной полости с массивными, кольцевидно нависающими краями. (рис. № 6 Б).

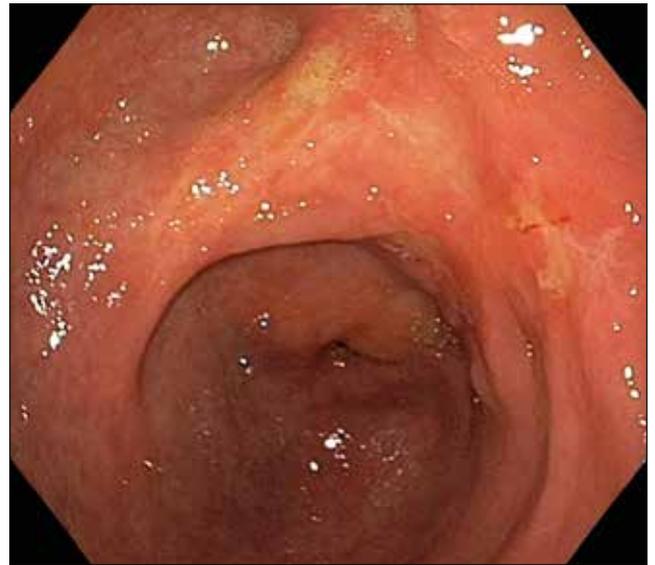
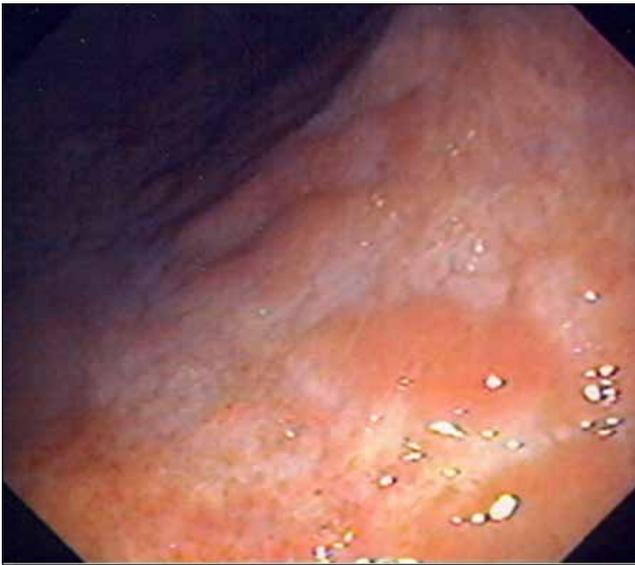


Рисунок № 8 А, Б. Гастритоподобный вариант лимфомы желудка

Инфильтративно-язвенная форма лимфомы желудка

В нашей работе инфильтративно-язвенная форма лимфомы желудка была выявлена у 22 пациентов, что составило 8,8%. При **инфильтративно-язвенном варианте** лимфомы желудка картина диффузной инфильтрации, неравномерно утолщенных инфильтрированных складок дополняется наличием массивных язвенных дефектов неправильной формы и различной глубины, покрытых фибринозным налетом. Размеры их и количество может быть весьма вариабельным. Слизистая оболочка желудка прослеживается до самого края язвенного дефекта. Так же отсутствует ригидность стенки желудка, прилежащей к язве (рис. № 7А, Б).

Гастритоподобная формы лимфомы желудка отмечена нами у 36 пациентов (14,4%). Эндоскопическая картина гастритоподобной формы лимфомы желудка является наиболее вариабельной и по преобладанию макроскопических признаков может проявляться в виде:

- антрального гастрита
- эрозивного гастрита
- очагового гиперпластического гастрита
- смешанного гастрита

Такое деление является условным, эти формы выделяются нами по преобладанию наиболее выраженных признаков, симулирующих ту или иную форму гастрита.

При **гастритоподобной форме лимфомы желудка в виде антрального гастрита**, как следует из самого определения, визуальные проявления опухоли симулируют воспалительные изменения в антральном отделе желудка, которые отмечены нами в 33,4%. Как и при других вариантах, характерным является появление стекловидного блеска (рис. № 8 А). При проведении биопсии подвижность и эластичность слизистой оболочки снижена, отмечается ее фрагментация.

Изменения при лимфоме желудка в **виде эрозивного гастрита** отмечались в 25,0% случаев и характеризовались наличием множественных поверхностных острых эрозий неправильной или щелевидной формы на фоне пастозной, неравномерно гиперемированной слизистой с усиленным сосудистым рисунком (рис. № 8 Б).

Лимфома желудка в виде локального **гиперпластического гастрита** отмечалась в 22,2% случаев и характеризовалась неравномерным утолщением складок на ограниченном участке чаще по большой кривизне, и в проксимальном отделе желудка, иногда с переходом на переднюю или заднюю стенки. Поверхность

складок покрыта вязкой стекловидной слизью, разрыхлена. При инсуффляции складки слизистой пораженного участка, как правило, не расправляются полностью.

Смешанная форма лимфомы желудка

Смешанная форма лимфомы желудка встречалась в нашем исследовании у 30 пациентов (12,0%) и характеризовалась сочетанием различных макроскопических вариантов в виде участков плоской инфильтрации, бляшек, узлов, язвенных дефектов. Такое разнообразие или, образно говоря, «пестрота» эндоскопической картины, является наиболее характерным отличительным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику лимфомы и рака желудка.

Так же следует отдельно отметить, что вторым направлением нашей работы было выявление особенностей макроскопических проявлений в зависимости от морфологического варианта лимфомы желудка. При анализе обнаружено, что при MALT-лимфоме преобладала гастритоподобная форма роста (34,3%). Статистически достоверная разли-

ца получена в сравнении со всеми формами роста опухоли, исключая инфильтративно-язвенное поражение. При ДВКЛ MALT типа лимфоме чаще встречалась инфильтративно-язвенная форма роста в 45,0%, а в случае ДВКЛ отмечается в 41,1% ($p < 0,005$). Анализ процентного соотношения больных в группах больных с инфильтративной формой показал, что чаще встречалась фолликулярный вариант лимфомы (31,8%). При лимфоме Беркита преобладала язвенная форма роста опухоли (60,0%). Однако статистически достоверной разницы в указанных группах больных не отмечено.

При сравнении визуального эндоскопического диагноза и гистологии больных с направительным диагнозом лимфома установлена диагностическая информативность стандартного эндоскопического исследования в выявлении лимфом желудка. Так чувствительность метода составила 92,4%, специфичность 45,9%. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что недооценка диагностики лимфом желудка по данным стандартного эндоскопического исследования желудка отмечается чаще нежели гипердиагностика.

Литература

- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 1998 Jul;9 (7):717–20.
- Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44 (16):2470–6.
- Maynadiè M. Epidemiology of lymphoma. *Rev Prat.* 2010 Jan 20;60 (1):33–8.
- Parvez T, Behani A, Ali A. Primary gastric lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007 Jan;17 (1):36–40.
- Peng AP, Chen MK, Shen L, Luo HS, Chen YH. Simultaneous primary low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach and duodenum. *Digestion.* 2010;81 (2):130–3.
- Ruskonè-Fourmestreaux A. MALT gastric lymphomas. *Rev Med Interne.* 2004 Aug;25 (8):573–81
- Shukla K, Patel T, Shukla J, Palanki S. Primary gastrointestinal lymphoma — a clinicopathologic study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007 Apr;50 (2):296–9
- Zinzani PL. Primary gastric diffuse large-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jul;47 (7):1201–2

Первые результаты радикальных и условно радикальных резекций при опухоли Клацкина

ЕФАНОВ М. Г., АЛИХАНОВ Р. Б., ЦВИРКУН В. В., МЕЛЕХИНА О. В., КИМ П. П., КАЗАКОВ И. В., ВАНЬКОВИЧ А. Н., БЯХОВ М. Ю.

Актуальность. Воротная холангиокарцинома является наиболее частой из злокачественных опухолей желчных протоков.

Цель. Анализ первого опыта радикальных и условно радикальных операций, выполненных в МКНЦ в течение года.

Материал и методы. Обширные резекции печени в сочетании с резекцией протоков и первого сегмента выполнены 18 пациентам с опухолью Клацкина. Правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 8 пациентам, резекция с каудальной лобэктомией – 8 пациентам. В предоперационном периоде правосторонняя чрескожная селективная портальная эмболизация микросферами Celopova выполнена 5 пациентам. Одному пациенту со II типом опухоли по Bismuth-Corlette левосторонняя гемигепатэктомия с каудальной лобэктомией и резекцией внепеченочных желчных протоков выполнена лапароскопическим доступом с использованием роботизированного комплекса DaVinci.

Результаты. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 705 ± 616 мл (200–2000 мл). Послеоперационные осложнения III и V типов согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo имели место у 13 пациентов (72%). На госпитальном этапе умерло 2 пациента (11%). Причиной летального исхода в обоих наблюдениях явился тяжелый сепсис. Пациентам, оперированным в объеме R1 и R2, проводится химиотерапевтическое лечение. Убедительных данных за прогрессирование заболевания нет. Пациенты, оперированные в объеме R0, находятся под наблюдением без признаков прогрессии.

Заключение. Поздняя диагностика, высокий риск осложнений хирургического лечения опухоли Клацкина требует мультидисциплинарного подхода на каждом из этапов лечения. Относительно медленное прогрессирование опухоли по сравнению с другими холангиокарциномами оправдывает агрессивную хирургическую тактику и целесообразность адьювантной химиотерапии при R1, R2 резекциях. Лучшие результаты лечения обеспечивает резекция в объеме R0.

Ключевые слова: воротная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, резекции проксимальных желчных протоков, резекции печени, радикальное лечение.

Контактная информация:

Ефанов Михаил Германович — д.м.н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, E-mail: m.efanov@mknc.ru

Алиханов Руслан Богданович — к.м.н., руководитель отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

Цвиркун Виктор Викторович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

Бяхов Михаил Юрьевич — д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МКНЦ ДЗМ по онкологии.

Мелехина Ольга Вячеславовна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

Ким Павел Петрович — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

Казиков Иван Вячеславович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

Ванькович Андрей Николаевич — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ.

THE FIRST EXPERIENCE OF R0-R2 RESECTIONS IN PATIENTS WITH HILAR CHOLANGIOCARCINOMA

Efanov M.G., Alihanov R.B., Cvirkun V.V., Melekhina O.V., Kim P.P., Kazakov I.V., Vankovich A.N., Byakhov M.Y.

Hilar cholangiocarcinoma is the most common biliary tract malignancy. Aim. Analysis of the first experience of R0 and R1/2 resections in patients with hilar cholangiocarcinoma. Material and methods. Major liver resections with bile duct resection were performed in 18 patients over the one year. Eight patients underwent right hepatectomy, in 8 patients major liver resection was added by caudal lobectomy. Right portal vein embolization with microspheres Celonova before liver resection was performed in 5 patients. One patients underwent robotic-assisted left hepatectomy with caudal lobectomy and bile duct resection for Klatskin tumor, type II according to Bismuth-Corlette. Results. The median blood loss was $705 \pm \text{mL}$ (range, 200–2000 mL). The rate of type III–IV complications according to Clavien-Dindo classification was 72%. The mortality rate was 11% (n=2). The main reasons for hospital mortality were purulent cholangitis and sepsis. In all cases of R1/2 resections chemotherapy was administrated. No signs of disease recurrence were revealed among all patients during one year. Conclusion. Patients with Klatskin tumors should be treated by multidisciplinary team because of late diagnosis and high risk of radical resections. The crucial point in improvement of survival in patients with hilar cholangiocarcinoma is R0 resection. Aggressive surgery added by adjuvant chemotherapy is justified due to slow progression of disease in majority of patients.

Keywords: hilar cholangiocarcinoma, bile duct resection, Klatskin tumor, liver resection, radical treatment

Несмотря на существующие объективные трудности в регистрации заболеваемости злокачественными опухолями печени и желчных протоков, клинический опыт отделений хирургической гепатологии свидетельствует о доминировании опухоли Клацкина среди других холангиокарцином и растущей заболеваемостью этой опухолью [1]. Как известно, опухоль Клацкина, поражающая желчные протоки в области их конfluence в воротах печени, манифестирует механической желтухой. Тем не менее, точная диагностика причины желтухи и уровня блока, как правило, запаздывает, в результате чего пациенты поступают в специализированные отделения хирургической гепатологии с высоким уровнем билирубина и сниженным на фоне длительной желтухи функциональным резервом печени. Нередко этому сопутствует местная прогрессия опухоли, существенно затрудняющая восстановление адекватного желчеоттока и повышающая риски гнойно-септических осложнений дренирующих манипуляций. Возможность и риск выполнения радикальной операции часто лимитируются вовлечением в опухоль рядом расположенных магистральных сосудов ворот печени. Этот далеко не полный перечень трудностей создает значительные препятствия на пути унификации диагностической и лечебной тактики и является причиной неослабева-

ющего интереса к этому заболеванию специалистов различного профиля, принимающих участие в обследовании и лечении пациентов с опухолью Клацкина.

Целью нашей работы был анализ первого опыта мультидисциплинарного лечения больных с опухолью Клацкина, накопленного в МКНЦ в течение года, а также анализ современных принципов лечения этого заболевания.

Материал и методы. Изучены результаты обширных резекций печени в сочетании с резекцией протоков у 18 пациентов с опухолью Клацкина, оперированных в МКНЦ с октября 2013 г. по ноябрь 2014 г. Обследование пациентов включало мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, УЗИ брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов, магнитно-резонансную холангиографию и прямую холангиографию, получаемую при выполнении чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС). Оценку объемов удаляемой и остающейся паренхимы печени проводили с использованием МСКТ. С целью исключения или дифференциальной диагностики внутрипеченочных метастазов и/или холангиогенных абсцессов, а также для оценки сохранности внутрипеченочного кровотока использовали интраоперационное УЗИ.

Решение о возможности комбинированного лечения принималось на онкологическом консилиуме. Основной задачей хирургического лечения больных с опухолью Клацкина считали удаление опухоли в объеме R0. Тем не менее, учитывая доказанное в отечественной и мировой литературе достоверное положительное влияние на выживаемость циторедуктивных резекций (R1 и R2), резекционные вмешательства проводили и при местно распространенных опухолях с последующим проведением в послеоперационном периоде полихимиотерапии в случае отсутствия технической возможности выполнить операцию в объеме R0.

Лечение складывалось из нескольких этапов. Все пациенты поступили с механической желтухой с уровнем общего билирубина от 34 до 480 мкмоль/л, что требовало восстановления оттока желчи антеградным или ретроградным путем. ЧЧХС выполнено у 16 пациентов. Ретроградное эндоскопическое стентирование протоков — у 1 пациента. У 2 пациентов дренирование желчных протоков выполнено в других лечебных учреждениях. Один больной оперирован без предварительного дренирования желчных протоков в связи с изначально низким уровнем общего билирубина (34 мкмоль/л). Основной задачей первого этапа лечения было снижение уровня общего билирубина ниже 80 мкмоль/л при необходимости выполнения правосторонней гемигепатэктомии, и до 100 мкмоль/л — при необходимости выполнения левосторонней гемигепатэктомии. Прямая холангиография являлась основным источником информации о проксимальном уровне опухолевого блока. По достижении указанных показателей выполнялся основной этап лечения — обширная резекция печени с резекцией желчных протоков и формированием гепатико- или бигепатикоюноанастомоза на петле по Ру. Четырем пациентам

резекция печени выполнена при более высоких показателях общего билирубина в связи с развитием гнойно-септических осложнений и отсутствием, в связи с этим, возможности дальнейшей консервативной терапии.

В периоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенной из желчи микрофлоры или микробного внутрибольничного пейзажа при получении стерильной желчи.

Пяти больным с IIIa типом опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette, после дренирования желчных протоков в связи с малыми расчетными объемами левой доли печени перед выполнением правосторонней гемигепатэктомии выполнили чрескожную правостороннюю селективную портоэмболизацию с использованием микросфер Embosphere™ CeloNova. Достаточным для выполнения правосторонней гемигепатэктомии считали объем более 40% от функционирующей паренхимы печени.

В ближайшем послеоперационном периоде при необходимости проводили пункционно-дренажное лечение жидкостных скоплений. При несостоятельности гепатикоюноанастомозов проводилось консервативное лечение.

Средний возраст оперированных пациентов составил 54 ± 20 л. (от 34 до 79 лет). Оперировано двое пациентов в возрасте 79 лет.

Распределение больных по типу опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette и объему резекции печени представлено в таблице 1.

IIIa и IIIb типы встречались в равных соотношениях (по 44%), II и IV типы были редкими наблюдениями. Удаление 1-го сегмента выполнено 8 больным (44%). Чаще 1-й сегмент удалялся при левосторонней гемигепатэктомии. Причинами отказа от удаления первого сегмента явились: необходимость сохранения 1-го сегмента в связи с дефицитом объема ос-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от типа опухоли и объема резекции печени

Вид ОРП	Типы опухоли по Bismuth-Corlette				Всего
	II	IIIa	IIIb	IV	
ПГГЭ	-	5	-	-	5
ЛГГЭ	-	-	3	-	3
ПГГЭ + сегментэктомия 1	-	3	-	-	3
ЛГГЭ + сегментэктомия 1	1	-	5	1	7
Итого:	1	8	8	1	18

тающейся паренхимы печени у одной пациентки после портальной эмболизации с приростом объема левой доли и 1-го сегмента до 40%, септические осложнения у трех больных, не позволивших выполнить портоэмболизацию в предоперационном периоде, трудно корригируемая интраоперационная гипотония у одного пациента с длительной (более 3 мес) некоррегированной желтухой и дефицитом массы тела, что не позволило расширить объем операции, заведомо паллиативный характер резекции из-за инвазии в сосуды при отсутствии технической возможности их резекции в пределах R0–5 пациентов.

Операция у пациента со II типом опухоли выполнена лапароскопическим доступом с использованием роботизированного комплекса DaVinci. Резекция печени выполнена в объеме левосторонней гемигепатэктомии и каудальной лобэктомии. Выполнена лимфодиссекция, резекция желчных протоков.

При IV типе также выполнена левосторонняя гемигепатэктомия в связи малыми размерами левой доли (менее 15%) и невозможностью выполнения правосторонней портальной эмболизации из-за развившихся септических осложнений, а также длительной (более 3 мес) желтухи на догоспитальном этапе, не позволявшей рассчитывать на возможность гипертрофии левой доли, исходно имевшей критически малый объем.

Все пациенты прослежены в срок от 1 до 13 мес.

Результаты

Средний объем интраоперационной кровопотери составил 705 ± 616 мл (200–2000 мл). Показатель наличия резидуальной опухоли у наших пациентов распределился следующим образом: R0–9, R1–5, R2–4. Послеоперационные осложнения III и V типов согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo имели место у 13 пациентов (72%). К этим осложнениям относили нагноение раны (n-4), частичная несостоятельность гепатикоюноанастомоза (n-8), острая печеночно-почечная недостаточность (n-3), внутрибрюшное кровотечение (n-1). Развитие послеоперационных осложнений не имело

связи с объемом резекции печени, в том числе удалением 1-го сегмента печени. Наиболее часто послеоперационные осложнения, в том числе печеночная недостаточность, возникали у пациентов с предшествовавшими операции септическими осложнениями, в том числе холангитом и холангиогенными абсцессами печени. У этих пациентов вынужденно минимизировался объем резекции печени, в том числе за счет отказа от резекции 1-го сегмента. Как правило, у этих больных имело место длительно неразрешенная механическая желтуха до поступления в центр. На госпитальном этапе умерло 2 пациента. Причиной летального исхода в обоих наблюдениях явился тяжелый сепсис с развитием множественных холангиогенных абсцессов печени, по поводу чего обоим пациентам резекция печени выполнялась по срочным показаниям и носила, прежде всего, санирующий характер. В послеоперационном периоде смерть наступила на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Двое пациентов умерло в отдаленном периоде через 3 и 4 мес после операции. Причина смерти не связана с рецидивом основного заболевания.

Пациенты, оперированные в объеме R1 и R2, получают химиотерапию (гемцитабин, капецитабин). Убедительных данных за прогрессирование заболевания нет. Больные, оперированные в объеме R0, находятся под наблюдением без признаков прогрессии.

Обсуждение

Под опухолью Клацкина согласно определению ВОЗ подразумевают холангиокарциному, исходящую из правого или левого печеночного протоков в зоне конfluence или рядом с ним [2]. В связи с этим другим известным названием опухоли является «воротная» или «гиллюсная» холангиокарцинома. Несмотря на то, что заболевание получило имя патолога Д. Клацкина, приоритет описания опухоли принадлежит американскому хирургу У. Альтмейеру, опубликовавшему в 1957 г. три наблюдения заболевания [3]. В связи с этим в некоторых зарубежных публикациях можно встретить название опухоли с фамилиями обоих исследователей — опухоль Альтмейера-Клацкина. В отличие от привычно-

го в настоящее время определения локализации опухоли, как опухоли проксимальных внепеченочных желчных протоков, У. Альтмейер описал болезнь, как рак крупных внутрипеченочных желчных протоков вблизи ворот печени.

Д. Клацкин впервые дал детальную характеристику не только топографии и морфологии опухоли, но и опубликовал подробную клиническую симптоматику заболевания. В своей статье Д. Клацкин не претендовал на приоритет первого описания заболевания, ссылаясь на 5 предшествующих публикаций, 1-й из которых была публикация У. Альтмейера. Тем не менее, возможностью знакомства с мало известным на тот период заболеванием медицинская общественность обязана Д. Клацкину, в связи с чем название болезни позже получило имя этого американского патолога [4].

Несколько слов об эпидемиологии и той ситуации, которая сложилась с регистрацией опухоли Клацкина в онкологических регистрах. Несмотря на достаточно недвусмысленное определение ВОЗ, характеризующее опухоль Клацкина, как экстрапеченочную опухоль, достаточно длительное время существовала и продолжает существовать путаница в регистрации заболевания во многих странах [5].

Согласно международной онкологической классификации заболеваний ICD-O первой версии, существовавшей до 1990 г., опухоль Клацкина не фигурировала как отдельный гистологический диагноз. Во второй версии, принятой в 1990 г., опухоли Клацкина был присвоен отдельный гистологический код, но болезнь кодировалась, как внутрипеченочная холангиокарцинома (C22.1), в связи с этим в национальных регистрах, в том числе в США, изменения в заболеваемости опухолью Клацкина влияли на показатели заболеваемости внутрипеченочной холангиокарциномой и не отражались на заболеваемости внепеченочным холангиоцеллюлярным раком. Ситуация не вполне прояснилась после 2000 г., когда в США стали использовать 3-ю версию ICD-O, согласно которой опухоль Клацкина кодируется двояко: C22.1 — внутрипеченочная холангиокарцинома, C24.0 — внепеченочная холангиокарцинома.

По данным регистра SEER (США) заболеваемость внутрипеченочной холангиокарциномой, выросшая с 1990 по 2001 г. с 0.59 до 0.91 на 100 тыс населения, резко упала до 0.6 к 2007 г.,

т.е. после перевода опухоли Клацкина в двойную локализацию в 2001 г. с принятием 3-й версии ICD-O, что может косвенно свидетельствовать, что рост заболеваемостью внутрипеченочной холангиокарциномой в 90-е годы был в немалой степени обусловлен ростом заболеваемостью опухолью Клацкина. Действительно, заболеваемость внепеченочной холангиокарциномой выросла с 2001 по 2007 гг. с 0.8 до 0.97 [5].

Аналогичные проблемы отмечают и авторы из других стран. В Великобритании, где переход на 3-ю версию ICD-O произошел в 2008 г., за 18 лет до 2008 отмечен рост заболеваемости внутрипеченочной холангиокарциномой более чем в 4 раза. За этот же период отмечено снижение заболеваемостью раком внепеченочных желчных протоков в 1.5 раза. При этом только 1% холангиокарцином был зарегистрирован, как опухоль Клацкина. Опрос английских регистраторов онкологических заболеваний показал, что последние не кодируют опухоль Клацкина, а при необходимости рубрикации холангиоцеллюлярного рака неясной локализации, выбор делался в пользу внутрипеченочной холангиокарциномы.

В отечественных онкологических регистрах опухоль Клацкина относится к раку печени [6].

О том, что ситуация с регистрацией заболевания в онкологических регистрах не отражает реальное положение вещей, свидетельствуют данные, полученные в John Hopkins Hospital, где из 560 пациентов, оперированных в течение 31 года, опухоль Клацкина выявлена у 50% больных, в то время как внутрипеченочный рак составил только 8% от всех пациентов с холангиокарциномами [1].

В отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ из 24 пациентов, оперированных в течение анализируемого года по поводу холангиокарцином различной локализации, у 18 пациентов выявлена опухоль Клацкина.

Заболеваемость раком проксимальных желчных протоков не имеет тенденции к снижению. Тем не менее, эволюция взглядов на лечение воротной холангиокарциномы, описанной Д. Клацкиным в 1965 г., происходит сравнительно медленно ввиду малой распространенности опухоли относительно других злокачественных опухолей органов брюшной полости. В США ежегодно регистрируется 5 тыс новых случаев заболевания холангиокарцино-

мами и 150 тыс новых случаев заболевания раком толстой кишки. Холангиокарциномы составляют только 3% от всех опухолей ЖКТ. В связи с этим опыт большинства специализированных клиник в лечении опухоли Клацкина, как правило, органичен 100–200 наблюдениями, собранными за 20–30 летний период. В нашей стране наибольшим опытом радикальных и условно радикальных операций при опухоли Клацкина располагает Институт хирургии им. А. В. Вишневского, в стенах которого за 33 года выполнено 132 резекционных вмешательства, из которых резекции печени составили 64 (48%) [7]. За год, прошедший с момента старта программы хирургической гепатологии в Московском Клиническом Научном Центре, выполнено 18 обширных резекций печени и желчных протоков по поводу опухоли Клацкина. Достаточно большое число пациентов, оперированных за относительно короткий период времени, а также применение новых технологий в лечении этих больных, стали поводом для анализа первых результатов. Распространенность опухоли в нашей серии наблюдений мало отличалась от показателей, которые приводят центры, занимающиеся лечением пациентов с опухолью Клацкина. У наших пациентов преобладал III тип опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette с равным распределением поражения правой и левой долей печени. В нашем опыте выбор подлежащей удалению доли печени был обусловлен, прежде всего, типом опухоли по классификации Bismuth-Corlette. Поэтому число правосторонних и левосторонних гемигепатэктомий при III типе было одинаковым. Тем не менее, в некоторых зарубежных клиниках популярной остается операция, предложенная в проф. P. Neuhaus, позволившая достичь автору 85% 5-летней выживаемости оперированных им пациентов согласно опубликованной в 1999 г. статье [8]. Суть методики заключается в резекции желчных протоков с опухолью и бифуркацией воротной вены enblock вместе с расширенной правосторонней гемигепатэктомией (правосторонней трисекционэктомией) и удалением 1-го сегмента после предварительной эмболизации сосудов правой доли с целью достижения адекватной гипертрофии остающихся 2-го и 3-го сегментов. В последующем подобного успеха не смогла продемонстрировать ни одна мировая кли-

ника. В более поздней публикации 2012 г. автор методики приводит данные о 58% 5-летней выживаемости [9]. Особенностью предложенной авторами тактики является применение операции без учета стадии заболевания, т.е. не только при pT4 (IVA стадия), но и при I–III стадиях, предполагающих отсутствие инвазии в ствол или бифуркацию воротной вен. Необходимо отметить, что при расчете выживаемости авторы не учитывали периоперационную летальность. Несмотря на популярность методики проф. P. Neuhaus, опыт ведущих мировых клиник, специализированных в лечении опухоли Клацкина, в частности клиники университета в Nagoyo, опубликовавшей в 2012 г. результаты резекций у 574 пациентов, показывает целесообразность индивидуального выбора объема операции у каждого конкретного пациента на основании распространенности и биологии опухоли, сохранности функционального резерва печени [10]. Пятилетняя выживаемость после резекции магистральных афферентных сосудов у 169 пациентов с опухолью Клацкина в той же публикации составила 26.8% и была достоверно меньше, чем выживаемость больных без резекции магистральных сосудов — 46.6% ($p < 0,05$). Тем не менее, столь высокие показатели выживаемости после резекции магистральных сосудов были достигнуты у пациентов с IVA стадией заболевания.

В настоящее время резекция 1-го сегмента является обязательной составляющей резекционных вмешательств при II–IV типах опухоли по классификации Bismuth-Corlette, что обосновано необходимостью удаления коллектора лимфогенного метастазирования опухоли по системе протоков воротной пластинки [11]. Резекция 1-го сегмента была выполнена у 44% из оперированных нами больных. Отказ от резекции 1-го сегмента у остальных пациентов был обусловлен обстоятельствами, не позволяющими расширить объем резекции без существенного для больного риска, что, как правило, было связано с изначальным дефицитом паренхимы печени, в том числе после предварительной портальной эмболизации, а также низким функциональным резервом печени на фоне септических осложнений и сохраняющихся высоких показателей билирубина.

Большую проблему представляет лечение септических осложнений, возникающих

после дренирующих операций. В связи с этим существуют различные мнения относительно необходимости дренирования сегментов, подлежащих удалению. Клиника университета в Нагойо является последовательным сторонником дренирования всех сегментов, поскольку только таким образом можно получить объективную информацию о проксимальном уровне блока [12].

Сторонниками дренирования желчных протоков только остающейся части печени с целью снижения риска билиарной инфекции является проф. P. Neuhaus [8].

Септические осложнения, имевшие место у наших пациентов, как правило, были связаны с протоками пораженной доли печени, где в силу распространенности опухоли возникало разобщение сегментарных протоков, что снижало возможность добиться адекватного дренирования всей доли. В связи с этим принятие решения о топографии транспеченочных дренажей с нашей точки зрения должно приниматься с учетом данных МРХПГ. При выраженной распространенности опухоли в одной из долей целесообразность ее дренирования в отсутствие холангита сомнительна.

В нашем опыте четыре резекции печени были выполнены после предварительной правосторонней портальной эмболизации. У одного пациента, несмотря на адекватную гипертрофию левой доли печени, резекция печени и протоков не была выполнена из-за выраженной внепеченочной диссеминации опухоли. Портоэмболизация является стандартным видом вмешательства при недостаточном объеме прогнозируемого остатка печени. Методика портальной эмболизации была предложена проф. M. Makuschí в 1984 г. Опубликованы десятки работ, доказывающие эффективность методики при хирургическом лечении различных очаговых образований печени, тем не менее публикации о показателях и результатах портальной эмболизации при опухоли Клацкина немногочисленны. Различия в показаниях существенны. Abdalla E.K. из Техасского Университета рекомендует выполнять портоэмболизацию при объеме прогнозируемого остатка печени менее 20% [13]. Более взвешенной представляется позиция китайских авторов (Shanghai, 2009), рекомендующих эмболизацию правой воротной

вены при объеме будущего остатка печени менее 50% [14].

Наиболее заметными являются работы из клиники университета в Нагойо. В 2006 был проанализирован опыт 240 портоэмболизаций при различных холангиокарциномах, в том числе у 142 пациентов с опухолью Клацкина. На 2012 г. опыт портальной эмболизации в той же клинике включал 259 пациентов, т.е. 45% от всех оперированных больных. Позиции, изложенные в статье 2006 г., не изменились. Эмболизация воротной вены проводилась при объеме будущего остатка печени менее 40% за 2–3 недели до планируемого срока резекции. Обязательным условием возможности выполнения ПВЭ было снижение уровня билирубина до уровня ≤ 85 мкмоль/л. При значимом снижении функции печени через 3–6 недель после ПВЭ выполнялась артериальная эмболизация удаляемых сегментов. Портальная эмболизация позволила увеличить объем будущего остатка печени с $33\% \pm 8\%$ до $43\% \pm 8\%$. Резектабельность после ПВЭ у больных с опухолью Клацкина составила 88% против 67.8% при раке желчного пузыря ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость при опухоли Клацкина после портальной эмболизации составила 26.8% [10, 15]

Портальная эмболизация в нашем центре выполнялась при объеме будущего остатка печени менее 40%. У всех пациентов содержание в крови общего билирубина было снижено до уровня < 100 мкмоль/л. Селективная окклюзия ветвей правой портальной вены выполнялась с использованием микросфер Embosphere™ Celonova, предложенных для сосудистой эмболизации, но ранее применявшихся только для введения в артериальное русло. Опыт использования этого материала для окклюзии ветвей воротной вены продемонстрировал его высокую эффективность. Необходимая степень гипертрофии левой доли $> 40\%$ от функционирующей паренхимы печени была достигнута в течение 10–14 дней. Мы не обнаружили в доступной нам литературе публикаций, посвященных использованию микросфер этого типа для портальной эмболизации.

Целесообразность выполнения резекций в объеме R1/2 доказана в публикации из клиники университета в Нагойо, располагающей на сегодняшний день наиболее крупным опытом радикальных и условно радикальных ре-

резекций при опухоли Клацкина. Пятилетняя выживаемость больных, оперированных в объеме R1/2, составила 18% при отсутствии 5-летней выживаемости неоперированных пациентов ($p < 0,05$) [10].

В нашей серии пациентов операции в объеме R0 удалось выполнить в половине наблюдений. В этой группе не отмечено рецидива заболевания в течение года.

Возможности лапароскопических вмешательств при опухоли Клацкина не изучены. Первый американский опыт робот-ассистированной обширной резекции при этом заболевании был опубликован в 2010 г. проф. P. C. Giulianotti [16].

Наибольшим опытом располагают китайские авторы, которые опубликовали в 2012 г. данные о трех левосторонних роботических гемигепатэктомиях с резекцией внепеченочных желчных протоков (1 конверсия) [17]. В 2011 г. Японскими авторами опубликованы три наблюдения лапароскопической радикальной обширной резекции печени с каудальной лобэктомией. В одном из этих наблюдений выполнена реконструкция воротной вены пациенту 82 лет с IV типом опухоли по классификации Bismuth-Corlette [18].

Наше наблюдение, в отличие от ранее опубликованных роботических вмешательств, включает каудальную лобэктомию, выполненную лапароскопически. Мировой опыт лапароскопических операций минимален, но ближайшие результаты показывают, что применение лапароскопических и, в том числе, роботических технологий оправдано у отдельных пациентов. Уточнить показания к операции позволит накопление опыта и определение пределов возможности методики.

В настоящее время отсутствуют завершённые проспективные рандомизированные исследования, доказывающие эффективность химиотерапии при опухоли Клацкина. Тем не менее, ряд ретроспективных исследований показывает достоверное увеличение выживаемости больных после проведенной в адъювантном режиме химиолучевой терапии, хотя критическим фактором для выживаемости являлись отдаленные метастазы [19–21].

В некоторых публикациях подчеркивается, что эффект от неоадъювантной химиолучевой терапии следует ожидать у пациентов с критериями T3 и T4, а также при высоком риске локорегионального рецидива, т.е. при R1 резекции или при наличии позитивных лимфоузлов [22, 23]. Отмечена достоверно более высокая выживаемость после адъювантной химиолучевой терапии на основе 5-фторурацила. Лучшие результаты получены при сочетании химиолучевой терапии и последующей химиотерапии 5-фторурацилом. Возможно проведение химиолучевой терапии с капецитабином [24].

Не рекомендуется проводить химиолучевую терапию с гемцитабином ввиду его большей токсичности при этом методе лечения [25].

Рекомендации NCCN по использованию фторпиримидинов и гемцитабина у больных, прошедших хирургическое лечение, являются экстраполяцией опыта применения этих препаратов в группах пациентов с местно распространенной нерезектабельной опухолью.

В публикации 2012 г. из клиники университета Нагойо авторы ожидают подтверждение эффекта химиотерапии у больных с распространенным (исследование BCAT — адъювантная монотерапия гемзаром), в том числе с отдаленным, лимфогенным метастазированием, поскольку получено достоверное увеличение выживаемости этих больных после расширенных лимфодиссекций [10].

Заключение. Поздняя диагностика, высокий риск осложнений хирургического лечения опухоли Клацкина требуют мультидисциплинарного подхода на каждом из этапов лечения. Относительно медленное прогрессирование опухоли по сравнению с другими холангиокарциномами оправдывает агрессивную хирургическую тактику и целесообразность адъювантной химиотерапии при R1, R2 резекциях. Лучшие результаты лечения обеспечивает резекция в объеме R0. Химио- и химиолучевая терапия в адъювантном режиме эффективны по результатам ретроспективных исследований, в связи с чем требуется подтверждение полученных результатов в рандомизированных проспективных исследованиях.

Литература

- DeOliveira M.L., Cunningham S. C., Cameron J. L., Kamangar F., Winter J. M., Lillemoe K. D., et al. Cholangiocarcinoma: thirty one year experience with 564 patients at a single institution. *AnnSurg* 2007; 245: 755–62.
- Hamilton S. R., Aaltonen L. A. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: *WorldHealthClassificationofTumors*. Lyon: IARCPress; 2000.
- Alteimeier W. A., Gall E. A., Zininger M. M., Hoxworth P. I. Sclerosing Carcinoma of the Major Intrahepatic Bile Ducts *AMA Arch Surg*. 1957;75 (3): 450–461.
- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med*. 1965 Feb;38:241–56.
- De Martel C., Plummer M., Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *GastroenterolClin Biol*. 2010 Mar;34 (3):173–80.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией М. И. Давыдова и Е. М. Аксель. Москва. 2012. с. 77.
- Вишневецкий В. А., Ефанов М. Г., Икрамов Р. З., Назаренко Н. А., Шевченко Т. В., Ионкин Д. А., Чжао А. В. Отдаленные результаты радикальных и условно радикальных резекций при воротной холангиокарциноме. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013, том 18, № 2. с. 9–20.
- Neuhaus P., Jonas S., Bechstein W. O., Lohmann R., Radke C., Kling N., Wex C., Lobeck H., Hintze R. Extended Resections for HilarCholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1999; 230 (6): 808–819.
- Neuhaus P., Thelen A., Jonas S., Puhl G., Denecke T., Veltzke-Schlieker W., Seehofer D. Oncological superiority of hilaren bloc resection for the treatment of hilarcholangiocarcinoma. *Ann SurgOncol*. 2012; 19 (5): 1602–1608.
- Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of Surgical Treatment for PerihilarCholangiocarcinoma: A Single-Center 34-Year Review of 574 Consecutive Resections. *Ann Surg*2012;00: 1–12.
- Kawarada Y., Das B. C., Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. *J HepatobiliaryPancreat Surg*. 2000; 7: 580–586.
- Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB*, 2008; 10: 130–133.
- Palavecino M, Abdalla EK, Madoff DC, Vauthey JN. Portal vein embolization in hilarcholangiocarcinoma. *SurgOncolClinNAm*. 2009 Apr;18 (2):257–67.
- Yi B, Xu AM, Lai EC, Qu ZQ, Cheng QB, Liu C, Luo XJ, Yu Y, Qiu YH, Wang XY, Cheng HY, Zhang BH, Shen F, Lau WY, Wu MC, Jiang XQ Preoperative portal vein embolization for hilarcholangiocarcinoma — a comparative study. *Hepatogastroenterology*. 2010 Nov-Dec; 57 (104):1341–6.
- Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer. Surgical Outcome and Long-term Follow-Up. *Ann Surg*. 2006 Mar;243 (3):364–72.
- Giulianotti P. C., Sbrana F., Bianco F. M., Addeo P. Robot-assisted laparoscopic extended right hepatectomy with biliary reconstruction. *J LaparoendoscAdvSurg Tech A*. 2010 Mar;20 (2):159–63.
- Liu Q. D., Chen J. Z., Xu X. Y., Zhang T., Zhou N. X. Incidence of port-site metastasis after undergoing robotic surgery for biliary malignancies. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18 (40):5695–701.
- Itano O., Oshima G., Maeda S., Chiba N., Aikou S., Kitagawa Y. Laparoscopy-Assisted Right Hepatectomy and Caudate Lobectomy with Portal Reconstruction for HilarCholangiocarcinoma. *Journal of Laparoendoscopic& Advanced Surgical Techniques Part B, Videoscopy*. Dec 2011, Vol. 21, No. 6.
- Hughes M. A., Frassica D. A., Yeo C. J., Riall T. S., Lillemoe K. D., Cameron J. L., Donehower R. C., Laheru D. A., Hruban R. H., Abrams R. A. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2007 May 1;68 (1):178–82.
- Nelson J. W., Ghafoori A. P., Willett C. G., Tyler D. S., Pappas T. N., Clary B. M., Hurwitz H. I., Bendell J. C., Morse M. A., Clough R. W., Czito B. G. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepaticcholangiocarcinoma. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2009 Jan 1;73 (1):148–53.
- Lim K. H., Oh D. Y., Chie E. K., Jang J. Y., Im S. A., Kim T. Y., Kim S. W., Ha S. W., Bang Y. J. Adjuvant concurrent chemoradiation therapy (CCRT) alone

- versus CCRT followed by adjuvant chemotherapy: which is better in patients with radically resected extrahepatic biliary tract cancer?: a non-randomized, single center study. *BMCCancer*. 2009 Sep. 27;9:345.
22. Borghero Y., Crane C. H., Szklaruk J., Oyarzo M., Curley S., Pisters P. W., Evans D., Abdalla E. K., Thomas M. B., Das P., Wistuba I. I., Krishnan S., Vauthey J. N. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma: patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone. *Ann SurgOncol*. 2008 Nov;15 (11):3147–56.
23. Park J. H., Choi E. K., Ahn S. D., Lee S. W., Song S. Y., Yoon S. M., Kim Y. S., Lee Y. S., Lee S. G., Hwang S., Lee Y. J., Park K. M., Kim T. W., Chang H. M., Lee J. L., Kim J. H. Postoperative chemoradiotherapy for extrahepatic bile duct cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2011 Mar 1;79 (3):696–704.
24. Das P., Wolff R. A., Abbruzzese J. L., Varadhachary G. R., Evans D. B., Vauthey J. N., Baschnagel A., Delclos M. E., Krishnan S., Janjan N. A., Crane C. H. Concurrent capecitabine and upper abdominal radiation therapy is well tolerated. *RadiatOncol*. 2006 Oct24;1:41.
25. Lin L. L., Picus J., Drebin J. A., Linehan D. C., Solis J., Strasberg S. M., Tan B., Thorstad W. L., Myerson R. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J ClinOncol*. 2005 Jun;28 (3):234–41.

Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы

НАЗАРОВА В. В., ОРЛОВА К. В., УТЯШЕВ И. А., МАЗУРЕНКО Н. Н., ДЕМИДОВ Л. В.

Увеальная меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Это заболевание является редкой разновидностью меланомы, составляя приблизительно 3,5% от всех зарегистрированных случаев меланомы. И если в лечении метастатической меланомы кожи уже достигнуты значительные успехи, созданы и зарегистрированы ингибиторы тирозинкиназ BRAF и MEK (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб и др.) и моноклональные антитела для блокирования CTLA-4, PD-1 и PD-L1 (ипилимумаб, ламбролизумаб, ниволумаб и др.), то для увеальной меланомы активно ведут поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: увеальная меланома, мутации в генах GNAQ и GNA11, метастазирование, лечение.

Контактная информация:

Назарова Валерия Витальевна — врач-онколог, аспирант отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, e-mail: jezerovel@gmail.com

Орлова Кристина Вячеславовна — врач-онколог отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Утяшев Игорь Аглымович — научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Мазуренко Наталья Николаевна — профессор, заведующая лабораторией онкогеномики РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Демидов Лев Вадимович — профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

CURRENT TRENDS IN TREATMENT OF UVEAL MELANOMA: AN OVERVIEW OF THE PROBLEM

Nazarova Valeriya Vitallyevna, Orlova Kristina Vyacheslavovna, Utyashev Igor Aglyamovich, Mazurenko Nataliya Nikolaevna, Demidov Lev Vadimovich

Uveal melanoma – a tumor of neuroectodermal origin that develops from melanocytes of uveal tract (choroid, ciliary body, iris). In routine practice of oncologist the uveal melanoma is uncommon disease. This disease is a rare variant of melanoma, accounting for about 3.5% of all reported cases of melanoma. Uveal melanoma differs from cutaneous melanoma and mucosal melanoma as the clinical course (later metastasis from a primary lesion of the liver), and on the molecular – biological properties (low frequency of mutations in the genes BRAF and NRAS, mutations in genes GNAQ and GNA11). And if in the treatment of metastatic melanoma has already achieved considerable success, to create and register tyrosine kinase inhibitors BRAF and MEK (vemurafenib, dabrafenib, trametinib) and monoclonal antibodies to block the receptor CTLA-4 and PD-1 protein (ipilimumab, nivolumab), for uveal melanoma are actively searching for new targets aimed anticancer therapy.

Keywords: uveal melanoma, metastasis, treatment, mutations in genes GNAQ and GNA11.

Среди злокачественных опухолей глаза меланома является самой распространенной опухолью. Меланома глаза может встречаться в защитном аппарате глазного яблока (верхнее и нижнее веки, глазница), в придаточном аппа-

рате глаза (слезная железа, ее протоки и конъюнктив) и в сосудистом тракте глаза. Около 97% всех глазных меланом приходится на сосудистый (увеальный) тракт глаза (передний — радужка и задний — цилиарное тело и хорио-

идея). Заболеваемость увеальной меланомой по данным различных авторов колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн. населения [1]. По данным Бровкиной А. Ф. в России заболеваемость увеальной меланомой по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 миллион взрослого населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 60 лет и старше [1]. К факторам риска относятся: невус хориоидеи, преорбитальный и/или орбитальный меланоз, голубой цвет радужки, 1, 2 фототипы кожи по Фицпатрику, высокая чувствительность к ультрафиолетовому излучению [1, 2]. Ультрафиолет по данным различных исследований играет более значимую роль в образовании меланомы радужки и является сомнительным фактором риска для меланомы цилиарного тела и хориоидеи [4, 10].

Увеальная меланома отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых как по клиническому течению (позднее метастазирование с преимущественным поражением печени), так и по молекулярно-генетическим свойствам (низкая частота встречаемости мутаций в генах BRAF и NRAS, KIT). Специфичны-

В одном из исследований, проведенным в 2004 г. Michael D. и соавт.: полногеномное исследование образцов первичной опухоли, позволило разделить увеальную меланому на два класса: опухоли с неблагоприятным прогнозом (с высоким риском метастазирования) и опухоли с благоприятным прогнозом (с низким риском метастазирования) [15].

По данным исследований в образцах увеальной меланомы описаны инактивирующие соматические мутации в гене VAP1, расположенного в хромосоме 3p21. Данный вид мутаций был обнаружен в 40% случаев увеальных меланом и всегда коррелировал с плохим прогнозом. Обнаруженные мутации в гене SF3B1 (ген кодирующий фактор сплайсинга) коррелировали с благоприятным прогнозом. Как правило, встречается один вид мутаций, либо в гене VAP1, либо в гене SF3B1. Роль мутаций в генах VAP1, SF3B1 продолжают активно изучать [16, 21, 22, 24–26].

В образцах первичной опухоли, помимо описанных выше генетических нарушений, были выявлены хромосомные aberrации (моносомия 3 хромосомы, дисомия короткого пле-

Таблица 1. Частота мутаций (%) GNAQ и GNA11 в увеальной меланоме

Наличие мутаций	GNAQ		GNA11	
	4 экзон (R183)	5 экзон (Q209)	4 экзон (R183)	5 экзон (Q209)
Первичная опухоль	3	45	2	32%
Метастазы	6	32	6	56,5%

Адаптирована Sisley et al. [3]

ми для увеальной меланомы являются активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11 [7, 8] (см. Табл. 1).

GNAQ и GNA11 представляют собой q класс альфа субъединицы трехсубъединичного G-протеина [5, 6]. Мутации в обоих генах являются взаимоисключающими и могут встречаться в кодоне Q 209 (5 экзон) или в кодоне R183 (4 экзон). Роль данных мутаций рассматривается в ранних этапах канцерогенеза. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не коррелируют со стадией процесса, хромосомными нарушениями и клинически неблагоприятными признаками, а также выживаемостью [9].

ча 6 хромосомы, амплификация 8 хромосомы) [17, 23, 27]. К другим неблагоприятным факторам относятся: возраст пациента (старше 60 лет), локализация опухоли в заднем увеальном тракте (хориоидея и цилиарное тело), эпителиоидноклеточный тип опухоли, внутриглазное кровоизлияние, наличие субретинальной жидкости и распространенность процесса за склеру, диаметр опухоли более 16 мм, толщина опухоли 8 мм [14, 25, 26, 27]. В.Е. Domato и соавт. разработана система индивидуально-прогнозирования, в которой учитываются клинические параметры пациентов с увеальной меланомой и молекулярно-биологические свойства опухоли [28].

Таким образом, уже сейчас с помощью тонкоигольной биопсии можно выполнить анализ генетического профиля опухоли и отобрать группы пациентов с высоким риском метастазирования для наблюдения и в будущем — для планирования и назначения адьювантной терапии.

Тактика локального лечения первичной увеальной меланомы хорошо отработана. Она определяется размером, локализацией опухоли, распространенностью процесса и включает в себя применение органосохранных методов лечения (лучевая терапия), либо энуклеации глаза. В кооперированных рандомизированных исследованиях Collaborative ocular Melanoma study (COMS) прогноз при обоих подходах был одинаковый [28, 29, 33]. К сожалению, успех в лечении первичной увеальной меланомы не влияет на выживаемость пациентов с увеальной меланомой и основной причиной смерти таких пациентов является развитие метастатической болезни. На момент диагностирования первичной опухоли у 4% пациентов уже имеются отдаленные метастазы. 80% пациентов от момента выявления метастатической болезни умрут в течение 1 года, 92% в течение 2 лет [30, 31, 32].

Наиболее часто увеальная меланома метастазирует в печень (по данным исследований 70–90% всех случаев), легкие (29%), кости (17%), кожу (12%) и лимфатические узлы (11%). У 46% больных печень является единственным пораженным метастазами органом и только у 11% больных с метастазами печень не поражена [46]. Возможно, данную тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам печени можно объяснить наличием на поверхности клеток увеальной меланомы трех видов рецепторов: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептора фактора роста гепатоцитов) и рецептора хемокинов (CXCR4), основной функцией которых является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. Эти рецепторы гиперэкспрессированы в первичной опухоли [11, 12, 13].

Как показали данные исследований, рутинные тесты, такие как оценка функции печени (печеночные трансаминазы), ультразвуковое исследование, не могут являться скрининговыми для выявления метастазов

увеальной меланомы в печень. Для раннего выявления метастазов в печень необходимо проведение МРТ с внутривенным контрастированием с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в течение 2–5 лет после проведенного лечения первичной опухоли (в зависимости от прогностической группы). По некоторым данным МРТ печени с в/в усилением имело преимущество даже перед ПЭТ (с ФДГ) по выявлению метастазов небольшого размера [34, 35].

Адьювантную терапию при увеальной меланоме продолжают активно изучать. В исследование, проведенном в институте Curie, Франция: 348 больных рандомизировали в две группы: дакарбазин или наблюдение. Общая десятилетняя выживаемость не отличалась (53% в контроле, 62% в терапевтической группе). При анализе подгрупп наблюдали тенденцию к увеличению выживаемости в группе дакарбазина ($p=0,05$) у пациентов с опухолями толщиной более 15 мм. (38% против 52% в течение 10 лет). Это подразумевает то, что адьювантная терапия при увеальной меланоме может иметь преимущество у больных с плохим прогнозом [38, 62].

Проведено два нерандомизированных клинических исследования с группой исторического контроля пациентов, которые не показали преимуществ ни от применения внутриартериального введения фотемустина, ни от использования низких доз интерферона-альфа [36, 37]. В настоящее время проводится несколько крупных рандомизированных исследований по адьювантному применению при увеальной меланоме мультикиназных ингибиторов: сунитиниба, кризотиниба (ингибитор cMET) [58, 61, NCT02223819, NCT02068586]. Интересными могут стать результаты, полученные в ходе исследования по адьювантному применению при увеальной меланоме анти-CTLA-4 — моноклонального антитела ипилимумаба [NCT01585194]. В данное исследование, продолжается набор пациентов только с высоким риском метастазирования, установленным на основании клинических и генетических факторов.

За последнее время опубликованы результаты клинических исследований по хирургическому лечению метастатической увеальной меланомы, проведенных в отдельных онкологических институтах. В исследовании, прове-

денном на базе института Curie, Франция: из 798 пациентов с метастазами увеальной меланомы в печень 250 пациентов прооперировали. У 76 больных (29% из прооперированных) удалось выполнить визуально радикальное удаление метастазов (R0), что составило 9% от всей популяции больных с метастазами. Медиана выживаемости в группе радикально прооперированных больных (R0) составила 27 месяцев против 11 месяцев в группе нерадикально прооперированных больных [39]. При анализе этих данных следует принять во внимание также и то, что хирургическое лечение выполняли больным с благоприятным прогнозом (на основании биологических свойств первичной опухоли), объем операции был радикальным (R0). В другом одноцентровом исследовании из 73 больных с метастазами увеальной меланомы в печень 35 пациентам были выполнены циторедуктивные операции. У прооперированных больных медиана общей продолжительности жизни составила 23 месяца, в группе неоперированных больных — 6,8 месяцев [40]. Преимущества выполнения хирургического лечения метастатической увеальной меланомы ещё предстоит определить в проспективных сравнительных исследованиях на однородных группах пациентов, сбалансированных по известным прогностическим факторам.

По данным литературы из методов локорегионального лечения активно применяют химио-эмболизацию. Одновременную инфузию химиопрепаратов вместе с эмболизацией печеночных сосудов начали применять с 80-х годов XX века. Тогда одновременное введение цисплатина и поливинилового губки вызывало клинический ответ у 46% больных ГМ, при этом медиана общей продолжительности жизни составляла 11 месяцев [41]. В опубликованном исследовании Hurrert и соавт. результаты были такими же [42]. В другом исследовании Schuster и соавт. выполнили трансартериальную химиоэмболизацию с применением фотемустина и цисплатина 25 больным с метастатической увеальной меланомой, у которых после проведения предшествующей химиотерапии отмечалось прогрессирование болезни. После лечения у 4 больных отмечали частичный ответ, а у 14 пациентов отмечали стабилизацию процесса. При этом медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила

3 месяца, а медиана общей продолжительности жизни составила 5 месяцев [43]. Интересно отметить, что по некоторым наблюдениям ангиографические признаки метастатической опухоли (узловая или инфильтрирующая) и хромосомные нарушения (моносомия 3 хромосомы, амплификация 8 хромосомы) являются факторами прогноза у пациентов после химиоэмболизации [44]. В другом клиническом исследовании, для индукции иммунного ответа после эмболизации сосудов, химиотерапию заменили на иммунотерапию ГМ-КСФ [46, 47]. При этом частота объективных ответов составила 32% (2 ЧО, 8 ПО у 34 больных). У 32% больных отмечали стабилизацию заболевания. Медиана общей продолжительности жизни составила 14,4 месяцев. Опубликованы данные клинического исследования изолированной перфузии печени мелфаланом. Из 13 пациентов частичный ответ был получен у 7 пациентов (58%), стабилизация процесса была достигнута у 4 пациентов (33%), прогрессирование болезни у 1 пациента (8%). Срок наблюдения — 12 месяцев. Роль применения мелфалана для изолированной перфузии печени при метастатической увеальной меланоме предстоит еще изучить [52–55].

Эффективность стандартной химиотерапии при метастатических формах увеальной меланомы невысокая. В небольших пилотных исследованиях изучали комбинации химиопрепаратов: дакарбазина, фотемустина и паклитаксела треоосульфана и гемцитабина, блеомицина, винкристина, ломустина и дакарбазина. В данных исследований не было получено ни одного полного ответа. Медиана продолжительности жизни в среднем составляла от 6 до 10 месяцев [56, 57].

В качестве маркеров эффективности персонализированной противоопухолевой терапии рассматриваются мутации в генах GNAQ и GNA11. В результате этих мутаций происходит активация MAPK пути внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к неконтролируемой пролиферации опухолевой клетки. На ASCO 2013 г. были представлены результаты клинического исследования 2 фазы по оценке эффективности селуметиниба в сравнении с темозоломидом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой с мутациями в генах GNAQ и GNA11 [49].

В данном исследовании ингибитор МЕК (селуметиниб) впервые продемонстрировал свою эффективность в сравнении со стандартной химиотерапией (темозоломидом). Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов, получающих селуметиниб, составила 4 месяца, в группе пациентов, получающих темозоломид, 1 месяц [49]. Селуметиниб — стал первым таргетным препаратом, который показал клиническую эффективность в лечении метастатической увеальной меланомы. Однако уже в 2014 году появились данные о том, что преимуществ в общей продолжительности жизни в группе пациентов, получающих селуметиниб, не было. Медиана общей продолжительности жизни в группе селуметиниба составила 11,8 мес в сравнении с группой пациентов, получающих стандартную химиотерапию, 9,1 мес, соответственно. Также была зарегистрирована высокая токсичность селуметиниба: 37% пациентов потребовалась однократная редукция дозы [52]. Первые успехи и неудачи в лечении ингибиторами МЕК являются лишь началом для их активного изучения.

Роль генетических изменений (мутаций и амплификаций) в гене КИТ при увеальных меланомах продолжают активно изучать. Мутации в гене КИТ являются активирующими и приводят к пролиферации опухолевых клеток, встречаются приблизительно у 11% пациентов с увеальной меланомой [20]. По данным клинического исследования, проведенного Penel и соавт.: 13 пациентов с метастатической увеальной меланомой получали иматиниб в высокой дозе (800 мг/сут), но противоопухолевый ответ на терапию достигнут не был. Медиана общей продолжительности жизни составила 10,8 месяцев [18]. По данным другого клинического исследования Hofmann и соавт., в котором участвовали 12 пациентов с повышенным уровнем экспрессии КИТ, пациенты получали иматиниб в дозе 600 мг/сут, только у одного пациента на фоне терапии была достигнута стабилизация опухолевого процесса, при этом медиана общей продолжительности жизни составила 7,8 мес [19]. На основании данных вышеперечисленных исследований был сделан вывод об отсутствии эффективности применения иматиниба в монорежиме у пациентов с увеальной меланомой. Однако в данных исследованиях изучали экспрессию

гена, но не изучали мутации и амплификации в гене КИТ. Иматиниб может стать эффективным таргетным препаратом при метастатической увеальной меланоме в случае выявления в опухоли мутаций и амплификаций в гене КИТ.

Для терапии метастатической увеальной меланомы также изучаются аналоги соматостатина, такие как пасиреотид, который соединяется с множественными рецепторами соматостатина, а также понижает уровень IGF-1R. Пасиреотид обладает ингибирующим эффектом на пролиферативную активность и дифференцировку клеток увеальной меланомы [60]. В настоящее время проводят клиническое исследование II фазы, в котором рассматривается действие пасиреотида в комбинации с ингибиторами m-TOR — эверолимусом при метастатической увеальной меланоме (NCT 01252251).

Активными, в патогенезе увеальной меланомы, оказываются и другие пути внутриклеточной передачи сигнала, к примеру PI3K/AKT. PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, которая является активатором реакции фосфорилирования. Продуктом фосфорилирования является PIP3 (фосфатидилинозитол-3-фосфат), который в свою очередь активирует AKT, активирующей рост и пролиферацию опухолевых клеток. Соответственно PI3K/AKT-путь это ещё одна мишень для таргетной терапии [62].

Актуальным вопросом терапии метастатической увеальной меланомы является применение блокаторов иммунологического надзора: анти-CTLA-4 моноклональных антител. В настоящий момент проводят рандомизированные клинические исследования для определения эффективности ипилимумаба при метастатической увеальной меланоме. Уже опубликованы данные клинического исследования, проведённого на базе четырёх крупнейших клиник США и Европы, в котором участвовали 34 пациента с метастатической увеальной меланомой. Оценивали эффективность и токсичность ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У 46% пациентов на 12 неделе отмечалась стабилизация процесса. Полученные результаты послужили началом проведения более крупных рандомизированных исследований [66].

Описанные в данном обзоре методы терапии увеальной меланомы доказывают актуальность поиска новых мишеней для системной терапии. Однако до внедрения эффективных

таргетных препаратов пройдёт ещё немало лет, а при этом, опираясь на собственный опыт лечения таких пациентов, можно говорить о том, что временной фактор оказывается очень важным. Медиана общей продолжительности жизни пациентов с метастатической увеальной меланомой по данным различных исследований колеблется от 3,7 до 24 месяцев [1]. В отсутствие высокоэффективных методов лечения диссеминированной увеальной меланомы, подбор терапии для каждого конкретного

пациента основывается на индивидуальном опыте отдельных специалистов-онкологов. И, несмотря на клинические и биологические отличия кожной и увеальной меланомы опухолей между собой, сегодня у пациентов с метастатической увеальной меланомой применяют те же режимы и схемы химиотерапии, как и при лечении пациентов с метастатической меланомой кожи. При этом вопрос об эффективной химиотерапии метастатической увеальной меланомы по-прежнему остается открытым.

Литература

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118:1881–1885; Epub 2011/06/28.
2. Gallanger R. P., Elwood J. M., Rootman (1985). Risk factors for ocular melanoma Western Canadian Melanoma Study, *Natl cancer Inst*, Vol 74, 775–778.
3. Sisley K., Rennie IG, Parsons MA, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis, *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 22–28.
4. Shah CP, Weis E, Lajous M, et al. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005; 112:1599–1607; Epub 2005/07/30.
5. Zuidervaart W, van Nieuwpoort F, Stark M, et al. Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br J Cancer* 2005; 92:2032–2038; Epub 2005/06/02.
6. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010 [Epub 2010/11/19].
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009; 457:599–602; Epub 2008/12/17.
8. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010 [Epub 2010/11/19].
9. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer* 2009; 101:813–815; Epub 2009/08/06.
10. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, et al. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Survey Ophthalmol* 2004; 49:419–428; Epub 2004/07/03.
11. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1–8; Epub 2002/01/05.
12. Economou MA, All-Ericsson C, Bykov V, et al. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4372–4375; Epub 2005/11/24.
13. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, Krishnakumar S. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2007; 32:281–290; Epub 2007/04/25.
14. Petrusch U, Martus P, Tonnie H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997–1007.
15. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004; 64:7205–7209; Epub 2004/10/20.
16. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330:1410–1413; Epub 2010/11/06.

17. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Institute* 1990; 82:1765–1769.
18. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib: a Cancero-pole Nord-Ouest multicenterphase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investig New Drugs* 2008; 26:561–565; Epub 2008/06/14.
19. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, Becker JC. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2009; 15:324–329; Epub 2009/01/02.
20. Wallender et al. *Mod Pathol*. 2011 Aug; 24 (8):1031–5.
21. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6083–6092; Epub 2010/10/27.
22. Petrausch U, Martus P, Tonnies H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997–1007.
23. Tschentscher F, Husing J, Holter T, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res* 2003; 63:2578–2584; Epub 2003/05/17.
24. Onken MD, Worley LA, Harbour JW. Association between gene expression profile, proliferation and metastasis in uveal melanoma. *Curr Eye Res* 2010; 35:857–863; Epub 2010/08/28.
25. Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology* 2011; 118:396–401; Epub 2010/09/28.
26. Onken MD, Ehlers JP, Worley LA, et al. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas. *Cancer Res* 2006; 66:4602–4609; Epub 2006/05/03.
27. Scholes AG, Damato BE, Nunn J, et al. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1008–1011; Epub 2003/02/26.
28. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research* 2011; 30:285–295; Epub 2011/06/11.
29. Caujolle JP, Mammari H, Chamorey E, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:98–103; Epub 2009/11/17.
30. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Develop Ophthalmol* 2012; 49:41–57; Epub 2011/11/02.
31. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research* 2011; 30:285–295; Epub 2011/06/11.
32. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1639–1643; Epub 2005/12/14.
33. Augsburger JJ, Correa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:119–127; Epub 2009/04/21.
34. Orcurto V, Denys A, Voelter V, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. *Melanoma Res* 2011 [Epub 2011/10/27].
35. Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:189–194; Epub 2009/09/25.
36. Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology* 2009; 116:2206–2212; Epub 2009/09/12.
37. Voelter V, Schalenbourg A, Pampallona S, et al. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 2008; 18:220–224; Epub 2008/05/15.
38. Kivela T, Eskelin S, Kujala E. Metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46:133–149; Epub 2005/12/21.
39. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1192–1197; Epub 2009/03/31.
40. Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1042–1046; Epub 2009/05/12.

41. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *J Am Med Assoc* 1988; 260:974–976.
42. Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 2010; 74: e38–44; Epub 2009/05/27.
43. Schuster R, Lindner M, Wacker F, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Res* 2010; 20:191–196; Epub 2010/03/26.
44. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, et al. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:628–632; Epub 2009/05/13.
45. Vogl T, Eichler K, Zangos S, et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133:177–184; Epub 2006/10/06.
46. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2008; 26:5436–5442; Epub 2008/10/08.
47. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, et al. High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology* 2009; 252:290–298; Epub 2009/06/30.
48. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2009; 23:131–137; Epub 2009/04/17.
49. Richard D. Carvajal et al. Phase II study of selumetinib versus temozolomide in Gnaq/Gna11 mutant uveal melanoma *Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr CRA9003)
50. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 2009; 27:682–690; Epub 2009/02/17.
51. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *Am J Roentgenol* 2011; 196:468–473; Epub 2011/01/25.
52. Richard D. Carvajal et al. effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 jun 18, 311 (23):2397–405. Doi: 10/1001/jama.2014.6096.
53. Phase I study of hepatic arterial melphalan infusion and hepatic venous hemofiltration using percutaneously placed catheters in patients with unresectable hepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:3465–3474; Epub 2005/05/24.
54. Pingpank JF, Hughes MS, Faries MB, et al. A phase III random assignment trials comparing percutaneous hepatic perfusion with melphalan (PHP-mel) to standard of care for patients with hepatic metastases from metastatic ocular or cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl; abstr LBA8512):18s.
55. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995; 76:1665–1670.
56. Pons F, Plana M, Caminal JM, et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res* 2011; 21:217–222; Epub 2011/04/07.
57. Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17:1826–1829; Epub 2006/09/15.
58. Chan KR, Gundala S, Laudadio M, et al. A pilot study using sunitinib malate as therapy in patients with stage IV uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26.
59. Kimple AJ, Bosch DE, Giguere PM, Siderovski DP. Regulators of G-protein signaling and their Galpha substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets. *Pharmacol Rev* 2011; 63:728–749; Epub 2011/07/09.
60. Ardjomand N, Schaffler G, Radner H, El-Shabrawi Y. Expression of somatostatin receptors in uveal melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:980–987; Epub 2003/02/26.
61. Van Der Velden PA, De Lange M, Da Silva CG, et al. C–Met signaling and preclinical analysis of Crizotinib in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2011; 89.
62. Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 2012; 24 (2):162–169.

Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата VCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин[®], применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией her2

ИГНАТОВА Е. О., ФРОЛОВА М. А., БУРДАЕВА О. Н., НЕЧАЕВА М. Н., ПЕЧЕНЬ А. П., КОПП М. В., УДОВИЦА Д. П., КОТИВ Б. Н., ЧУБЕНКО В. А., СТРОЯКОВСКИЙ Д. Л., ШЕВЕЛЕВА Л. П., ХОРИНКО А. В., ПРОКОПЕНКО Т. И., ШАПОВАЛОВА Ю. С., ЖЕВЛАКОВА И. А.

В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования была изучена фармакокинетика и безопасность препарата VCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин[®] (трастузумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария). Оценка эффективности не входила в задачи промежуточного анализа, результаты которого представлены. VCD-022 и Герцептин[®] применялись в комбинации с паклитакселом у пациенток метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (HER2 (+) мПМЖ).

Методы. В анализ включено 46 больных HER2 (+) мПМЖ в возрасте от 29 до 71 года (22 – в группу исследуемого препарата VCD-022, 24 – в группу Герцептин[®]). Все пациентки получили 1 курс терапии по схеме VCD-022 или Герцептин[®] 8 мг/кг внутривенно капельно и паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1 день трехнедельного курса и продолжают лечение по той же схеме с использованием трастузумаба в дозе 6 мг/кг (обязательным в исследовании является проведение 6 курсов терапии). Рандомизация в группы производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой для оценки фармакокинетики была площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0–504}) трастузумаба после однократного применения, вторичными – C_{max}, T_{1/2} и T_{max}. Безопасность оценивалась на основании частоты нежелательных явлений после первого курса терапии.

Результаты. Среди нежелательных явлений наиболее часто встречалась гематологическая токсичность, миалгия, артралгия. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений имели легкую и умеренную степень по СТСАЕ 4.03 и были обусловлены проведением миелосупрессивной химиотерапии. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из нежелательных явлений. Зарегистрировано 6 серьезных нежелательных явлений: 2 – в группе исследуемого препарата VCD-022 и 4 – в группе Герцептин[®]. Все фармакокинетические показатели, включая первичную конечную точку (AUC_{0–504}) и вторичные конечные точки (C_{max}, T_{1/2} и T_{max}), исследуемого препарата VCD-022 и Герцептин[®] не имели статистически значимых отличий.

Заключение. VCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по своему профилю безопасности и фармакокинетическим свойствам полностью соответствует оригинальному препарату трастузумаба Герцептин[®] (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) и может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2, трастузумаб, биоаналог.

Контактная информация:

Игнатова Екатерина Олеговна — аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ РОНЦ им Н. Н. Блохина, г. Москва.

Фролова Мона Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической онкологии ФГБНУ РОНЦ им Н. Н. Блохина, г. Москва.

Бурдаева Ольга Николаевна — Заведующая химиотерапевтическим отделением ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск.

Нечаева Марина Николаевна — онколог-химиотерапевт ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск.

Печень Александр Петрович — к.м.н., Заведующий 5-м онкологическим отделением БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», г. Орел.

Копп Михаил Валериевич — д.м.н., профессор, Заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара.

Удовица Дмитрий Петрович — Заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2», г. Сочи.

Котив Богдан Николаевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры госпитальной хирургии ФГК ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург.

Чубенко Вячеслав Андреевич — к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» МЗ РФ.

Строяковский Даниил Львович — Заведующий отделением химиотерапии ГУЗ «МГОБ № 62», Московская область.

Шевелева Людмила Петровна — Заведующая отделением химиотерапии ГУЗ «ВОКОД № 1», г. Волгоград.

Хоринко Андрей Витальевич — Заведующий химиотерапевтическим отделением ГУЗ «ПКОД», г. Пермь.

Прокопенко Татьяна Ивановна — онколог-химиотерапевт ГУЗ «ПКОД», г. Пермь.

Шаповалова Юлия Сергеевна — к.м.н., врач-клинический фармаколог НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», г. Челябинск.

Жевлакова Ирина Александровна — врач-химиотерапевт НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», г. Челябинск.

THE RESULTS OF INTERNATIONAL MULTICENTER RANDOMIZED DOUBLE BLIND PHASE I CLINICAL TRIAL COMPARING PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF BCD-022 (TRASTUZUMAB BIOSIMILAR CANDIDATE BY CJSC BIOCAD, RUSSIA) USED WITH PACLITAXEL TO HERCEPTIN® (F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, SWITZERLAND) USED WITH PACLITAXEL IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS

Ignatova E. O., Frolova M. A., Burdaeva O. N., Nechaeva M. N., Pecheny A. P., Kopp M. V., Udovitsa D. P., Kotiv B. N., Chubenko V. A.; Stroyakovskiy D. L., Sheveleva L. P., Khorinko A. V., Prokopenko T. I., Shapovalova J. S.; Jelvakova I. A.

Background: BCD-022 is a trastuzumab biosimilar candidate manufactured by CJSC BIOCAD, Russia. Pharmacokinetics and safety of BCD-022 were compared to Herceptin® in multicentre randomized double blind phase I clinical trial. Assessment of efficacy was not an objective of this study. BCD-022 and Herceptin® were used with paclitaxel in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (HER2 (+) mBC) patients.

Methods: 46 patients with verified HER2 (+) mBC at the age of 29 to 71 years were included in this study. Patients were randomly assigned into 2 groups (at a ratio of 1:1): 22 patients were included in the BCD-022 group and 24 patients – in the Herceptin® group. All 46 patients have received Cycle 1 – the first trastuzumab administration (BCD-022 or Herceptin®) at a dose of 8 mg/kg i.v. with paclitaxel 175 mg/m² i.v. on Day 1 of 3-week cycle. All patients remained participation in the study up to 6 therapy cycles. The primary PK endpoint was AUC (0–504), the secondary endpoints included C_{max}, T_{1/2} и T_{max}. Trastuzumab serum concentrations were evaluated immediately before the first infusion and after 1.5 h, 3 h, 4.5 h, 6 h, 24 h, 96 h, 168 h, 336 h and 504 h. Safety analysis included assessment of adverse events after the 1st therapy cycle.

Results: BCD-022 and Herceptin® were well tolerated without any significant differences in AEs frequency between the groups. The most common AEs included hematological toxicity (leukopenia, neutropenia and anemia), myalgia and arthralgia. The majority of AEs was of Grade 1–2 (CTCAE 4.03) and was associated with myelosuppressive chemotherapy. There were no statistically significant differences in AE rate between the two investigational groups. Totally 6 SAE were reported: 2 (9.1%) in the study group and 4 (16.7%) in the reference drug group. All primary (AUC (0–504)) and secondary (C_{max}, T_{1/2}, T_{max}) PK parameters demonstrated no statistically significant differences between the groups.

Conclusions: PK and safety characteristics of BCD 022 and Herceptin® after a single i.v. administration in patients with HER2 (+) mBC are considered to be equivalent. These data allow continue BCD-022 study aimed to assess efficacy and safety in the same population.

Keywords: breast cancer, HER2, trastuzumab, biosimilar.

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, и частота его неуклонно растет [1]. Гиперэкспрессия/амплификация HER2 обнаруживается у 18–20% всех больных РМЖ и характерна для HER2-обогатленного молекулярного подтипа РМЖ и люминального В подтипа с гиперэкспрессией HER2 [2]. Несмотря на определенные различия в прогнозе и терапевтических подходах, использование анти-HER2 препаратов имеет решающее значение для судьбы больных в обеих группах. Основным препаратом, не только прочно вошедшим в клиническую практику, но и позволяющим реально улучшить прогноз у пациенток с РМЖ с гиперэкспрессией HER2, является трастузумаб, оригинальный препарат которого выпускается под названием Герцептин® компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария [3–7].

В настоящее время разработан биоаналог трастузумаба, BCD-022 (ЗАО «БИОКАД», Россия), который представляет собой полную копию оригинального препарата Герцептин®. Программа доклинических исследований препарата BCD-022 показала идентичность его физико-химических свойств, специфической активности и перекрестной реактивности, фармакокинетических и токсикологических показателей препарату Герцептин®.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эквивалентности показателей фармакокинетики и безопасности препарата BCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Герцептин® (трастузумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), применяемых

в сочетании с паклитакселом у пациенток с метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2 (HER2 (+) мРМЖ). В задачи работы входило определение сывороточной концентрации трастузумаба, а также исследование частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ) у больных HER2 (+) мРМЖ после его однократного применения в рамках 1-го курса терапии комбинацией паклитаксела и трастузумаба.

Материалы и методы

По своему дизайну данное исследование представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование I фазы, целью которого было определение эквивалентности показателей фармакокинетики, безопасности и переносимости препаратов BCD-022 и Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом в качестве первой линии терапии у больных HER2 (+) мРМЖ.

Для участия в исследовании допускались пациентки с HER2 (+) мРМЖ, которым ранее проводилась адъювантная и/или неoadъювантная химиотерапия, в том числе таксанами, трастузумабом и/или другими анти-HER2-препаратами. Так же было допустимо участие больных, которым проводилась эндокринная терапия в анамнезе. Не включались в исследование пациентки, которым уже проводилась ранее химиотерапия 1-й линии по поводу метастатического РМЖ.

После подписания информированного согласия и скринингового обследования больные стратифицировались и рандомизирова-

Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата bcd-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией her2

лись в соотношении 1:1 в одну из двух групп: исследуемого препарата BCD-022 или препарата сравнения Герцептин®. Стратификация выполнялась в зависимости от предшествующего лечения (применялись или нет антрациклины и/или таксаны, трастузумаб и/или другие анти-HER2-препараты), экспрессии гормональных рецепторов (есть/нет РЭ и/или РП) и возраста (<55/≥55 лет).

Все пациентки получали лечение по следующей схеме: BCD-022 или Герцептин® в нагрузочной дозе 8 мг/кг (1-й курс), затем в поддерживающей дозе 6 мг/кг, паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели. Лечение продолжалось в течение 6 курсов, или до прогрессирования, или развития непереносимых токсических явлений. По окончании 6 курсов терапии больные с объективным полным и частичным ответом или стабилизацией заболевания, по решению врача, переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения. В рамках поддерживающего лечения пациенты получали терапию BCD-022 вплоть до прогрессирования заболевания или развития непереносимых токсических явлений.

Для оценки фармакокинетики (ФК) препаратов BCD-022 и Герцептин® у всех больных в течение 1-го курса терапии производился забор образцов крови для исследования сывороточной концентрации трастузумаба по следующей схеме: непосредственно перед введением трастузумаба, затем через 1,5 ч (по окончании инфузии) и через 3, 4, 5, 6, 24, 96, 168, 336 и 504 часа после начала инфузии. Определение трастузумаба в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISIA).

На основании полученных данных о концентрациях трастузумаба в крови пациентов рассчитывался ряд ФК показателей: максимальная концентрация в плазме C_{max}, площадь под кривой «концентрация-время» от момента приема препарата до последней точки забора крови — до 504 часов (AUC_{0–504}), время достижения максимальной концентрации T_{max} и период полувыведения T_{1/2}, константа скорости элиминации K_{el}, общий клиренс Cl, стационарный объем распределения V_d и пр.

Безопасность оценивалась на основании данных о регистрации НЯ и серьезных НЯ

(СНЯ), а также данных общего осмотра, в т.ч. оценки по шкале ECOG, и определения физиологических показателей, результатов общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ и Эхо-КГ.

Первичной конечной точкой исследования была AUC_{0–504} трастузумаба. Вторичные конечные точки включали: C_{max}, T_{max}, T_{1/2} трастузумаба также после однократного применения. Безопасность оценивалась на основании частоты НЯ после первого курса терапии.

Для установления эквивалентности ФК свойств препарата BCD-022 и Герцептин® рассчитывались 90% двусторонние доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних геометрических AUC_{0–504} трастузумаба после применения препаратов BCD-022 и Герцептина®. ФК профили препаратов считались эквивалентными в случае нахождения 90% ДИ для отношения AUC_{0–504} препаратов в диапазоне 80–125%. Прочие ФК показатели и параметры безопасности и переносимости сравнивались с помощью стандартных методов статистического сравнения.

Результаты и обсуждение

Популяция

В исследовании приняли участие 48 пациенток в возрасте от 29 до 71 года с верифицированным диагнозом HER2 (+) мРМЖ из 15 исследовательских центров на территории России и Беларуси. Двое больных из группы BCD-022 выбыло из исследования до начала терапии. Таким образом, в анализ безопасности включено 22 пациентки из группы исследуемого препарата BCD-022 и 24 пациентки из группы препарата сравнения Герцептин® (n=46), которые получили минимум по одному введению трастузумаба. Анализ основных показателей ФК проводился на основании данных, полученных от 38 больных (по 19 пациенток в каждой группе), соответствовавших критериям проведения анализа ФК.

Медиана возраста пациентов, включенных в группу BCD-022, составила 48,5 лет, в группу Герцептин® — 50,0 лет. По гистологическому типу, в большинстве случаев, был диагностирован инфильтративный протоко-

вый РМЖ: у 14/22 (63,6%) и 20/24 (83,3%) в группах препаратов VCD-022 и Герцептин® соответственно; у одной пациентки в каждой из групп определялся инфильтративный дольковый РМЖ; у двух пациенток (8,3%) в группе препарата Герцептин® — медуллярный РМЖ. У 7/22 (31,8%) пациенток в группе VCD-022 и у 1/24 (4,2%) пациентки в группе препарата Герцептин® регистрировался низкодифференцированный РМЖ. У 4 больных гиперэкспрессия HER2 подтверждена методом FISH.

У большинства пациенток регистрировалось метастатическое поражение 2-х и более органов: у 17/22 (77,3%) и 19/24 (79,2%) больных в группах препаратов VCD-022 и Герцептин®, соответственно. Основными местами локализации отдаленных метастазов были следующие органы: печень, легкие и плевра, кости. Частота встречаемости метастазов в тех или иных органах была сопоставимой в двух группах.

Девять (40,9%) пациенток из группы VCD-022 и 16 (66,7%) пациенток из группы Герцептин® в анамнезе получали какую-либо терапию по поводу РМЖ. Большинству больных была проведена лучевая терапия и хирургическое лечение по поводу РМЖ, менее половины пациенток в обеих группах получали химиотерапию по поводу основного заболевания.

Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, группы были сопоставимы по основным характеристикам заболевания. Статистически значимые различия между группами по результатам экспрессии РП не являются клинически значимыми, с учетом того, что по всем другим демографическим показателям и характеристикам основного заболевания группы были уравновешены.

Анализ фармакокинетики

Методика сравнения ФК свойств в рамках данного исследования соответствует европейским рекомендациям по проведению клинических исследований биоаналогов, содержащих в качестве активного вещества моноклональные антитела [8], а также европейским рекомендациям по проведению исследований фармакокинетики терапевтиче-

ских белков [9] и европейскому руководству по исследованию биоэквивалентности [10]. Была использована однокамерная модель анализа фармакокинетики.

В обеих группах концентрация трастузумаба после введения исследуемого препарата VCD-022 и препарата сравнения Герцептин® изменяется аналогичным образом. На рисунке 1 представлена динамика медиан концентраций трастузумаба в двух группах от момента введения препаратов и до 504 часов.

Статистическое сравнение по первичной фармакокинетической конечной точке (AUC_{0–504}) и по одной из вторичных точек (C_{max}) производилось путем расчета 90% ДИ для отношения средних геометрических соответствующих показателей исследуемого препарата VCD-022 и препарата Герцептин®. 90% ДИ для отношения AUC_{0–504} исследуемого препарата и препарата сравнения составил 80,42–120,87%, для C_{max} — 83,69–123,05%, что соответствует установленным пределам эквивалентности фармакокинетических показателей 80–125% (см. табл. 2) [7].

Все рассчитанные ФК показатели исследуемого препарата VCD-022 и препарата Герцептин® были сходными и не имели статистически значимых различий (табл. 3). Медиана AUC_{0–504} составила 31579 (мкг/мл)•ч и 39472 (мкг/мл)•ч в группе исследуемого препарата VCD-022 и препарата Герцептин®, с коэффициентами вариации (КВ) 38,64% и 39,04%, соответственно. C_{max} характеризовались меньшей вариабельностью в группе исследуемого препарата: 291 мкг/мл (КВ26,65%) и 298 мкг/мл (КВ39,43%) в группе VCD-022 и Герцептин®, соответственно. T_{max} в обеих группах составило 5 часов. T_{1/2} в группе исследуемого препарата VCD-022–103 ч (КВ25,53%), в группе препарата сравнения Герцептин® — 113 ч (КВ22,34%).

Таким образом, сравнение испытываемых групп по первичной ФК конечной точке (AUC_{0–504}) и вторичным конечным точкам (C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) показало отсутствие статистически значимых различий между группами. На основании вышеизложенного можно сделать заключение об эквивалентности фармакокинетических свойств препарата VCD-022 и Герцептин® при однократном внутривенном введении пациентам.

Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата bcd-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией her2

Таблица 1. Характеристики основного заболевания пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Группа				Значение p
	BCD-022 (n = 22)		Герцептин® (n = 24)		
	n	%	n	%	
Возраст					
Медиана (мин. – макс.), годы	48,5 (29–71)		50,0 (29–66)		p = 0,506
Общее состояние по ECOG, n (%)					
0 баллов	6	27,3	3	12,5	p = 0,241
1 балл	15	68,2	17	70,8	
2 балла	1	4,5	4	16,7	
Экспрессия HER-2, n (%)					
3+	21	95,5	21	87,5	p = 0,339
2+	1	4,5	3	12,5	
Экспрессия гормональных рецепторов, n (%)					
РЭ	5	22,7	10	41,7	p = 0,292
РП	4	18,2	0	0,0	p = 0,045
Нет экспрессии	13	59,1	14	58,3	p = 0,807
Гистологический тип, n (%)					
Инфильтративный протоковый	14	63,6	20	83,3	p = 0,058
Медуллярный	0	0,0	2	8,3	
Инфильтративный дольковый	1	4,5	1	4,2	
Низкодифференцированный	7	31,8	1	4,2	
Число пораженных метастазами органов, n (%)					
1 орган	5	22,7	5	20,8	p = 0,876
2 и более	17	77,3	19	79,2	
Локализация отдаленных метастазов, n (%)					
Кости	8	36,4	14	58,3	p = 0,232
Печень	16	72,7	12	50,0	p = 0,202
Легкие и плевра	11	50,0	15	62,5	p = 0,578
Лимфатические узлы	8	36,4	8	33,3	p = 0,925
Мягкие ткани	2	9,1	1	4,2	p = 0,600
Прочие органы	2	9,1	3	12,5	p = 1,000
Предшествующая терапия по поводу РМЖ, n (%)					
Какая-либо терапия в анамнезе	9	40,9	16	66,7	p = 0,146
Адьювантная химиотерапия	5	22,7	9	37,5	p = 0,346
Неoadьювантная химиотерапия	4	18,2	2	8,3	p = 0,405
Лучевая терапия	9	40,9	11	45,8	p = 0,969
Хирургическое лечение	8	36,4	14	58,3	p = 0,232

Анализ безопасности

После проведения 1 курса терапии комбинацией трастузумаба и паклитаксела среди НЯ наиболее часто возникала гематологическая ток-

сичность, миалгия, артралгия. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из нежелательных явлений.

Нейтропения 3–4 степени после проведения 1 курса терапии зафиксирована у 4/22

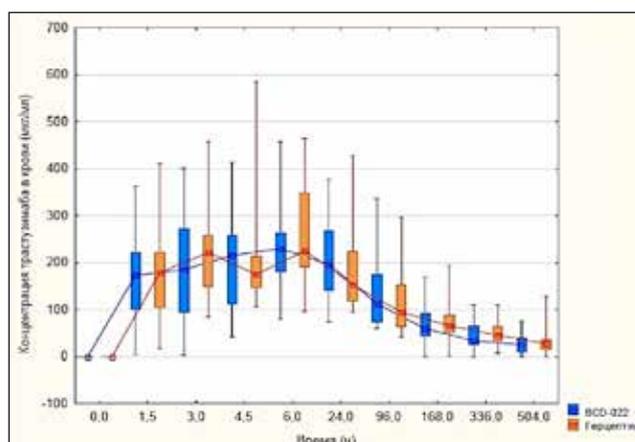


Рисунок 1. Динамика концентраций трастузумаба в двух группах от момента введения препаратов до 504 часов (представлены медианы с интерквартильными размахами и максимумы и минимумы) (n = 38)

Таблица 2. Статистическое сравнение групп с использованием 90% ДИ AUC0–504 и Cmax

Показатель	90% ДИ	Требуемый диапазон для 90% ДИ
AUC0–504	80,42–120,87%	80–125%
Cmax	83,69–123,05%	80–125%

Таблица 3. Расчетные фармакокинетические показатели в двух группах исследования

Параметр		Группа		Значение p
		VCD-022 (n = 19)	Герцептин® (n = 19)	
AUC0–504 (мкг/мл) · ч	медиана [верх. и ниж. квартили]	31579,0 [26833,0; 54769,0]	39472,0 [28590,0; 46175,0]	p = 0,885
	КВ, %	38,6	39,0	
Cmax (мкг/мл)	среднее ± CO	291,0 ± 78,0	298,0 ± 117,0	p = 0,885
	КВ, %	26,6	39,4	
T1/2 (ч)	среднее ± CO	103,0 ± 26,0	113,0 ± 25,0	p = 0,854
	КВ, %	25,5	22,3	
Tmax (ч)	медиана [верх. и ниж. квартили]	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	p = 1,000
	КВ, %	181,0	96,3	
Kel (ч-1)	медиана [верх. и ниж. квартили]	0,006392 [0,005715; 0,007579]	0,006149 [0,005317; 0,007196]	p = 0,452
	КВ, %	49,0	26,0	
Cl (мл/ (ч · кг))	среднее ± CO	15,0 ± 6,0	17,0 ± 7,0	p = 0,263
	КВ, %	37,8	64,4	
Vd (мл/кг)	среднее ± CO	2213,0 ± 1087,0	2836,0 ± 1407,0	p = 0,284
	КВ, %	49,13	49,59	

Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата bcd-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией her2

Таблица 4. Характеристики основных НЯ в обеих группах исследования

Показатель	Группа				Значение p
	BCD-022 (n = 22)		Герцептин® (n = 24)		
	n	%	n	%	
Гематологическая токсичность					
Анемия 1–2 ст.	9	40,9	10	41,7	p = 0,804
Тромбоцитопения 1 ст.	0	0,0	2	8,3	p = 0,490
Нейтропения					
любой ст.	12	54,5	15	62,5	p = 0,804
3–4 ст.	4	18,2	9	37,5	p = 0,197
Негематологическая токсичность					
Повышение АСТ 1–2 ст.	10	45,5	12	50,0	p = 0,990
Повышение АЛТ 1–2 ст.	8	36,4	12	50,0	p = 0,526
Повышение ЩФ 1–2 ст.	9	40,9	13	54,2	p = 0,546
Миалгия 1–2 ст.	2	9,1	3	12,5	p = 1,000
Артралгия 1–2 ст.	2	9,1	3	12,5	p = 1,000
Стоматит 1 ст.	0	0,0	1	4,2	p = 1,000
Тошнота 1 ст.	2	9,1	0	0,0	p = 0,223
Рвота 2 ст.	1	4,5	0	0,0	p = 0,478

(18,2%) и 9/24 (37,5%) больных в группе препаратов BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Другие гематологические осложнения 3–4 степени выявлены не были. Анемия 1–2 степени зарегистрирована у 9/22 (40,9%) и у 10/24 (41,7%) пациентов в группе BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 2/24 (8,3%) больных в группе Герцептин®. Все зарегистрированные отклонения биохимических показателей относились к 1–2 степени тяжести по СТСАЕ 4.03. Повышение уровня ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ несколько чаще отмечалось в группе препарата Герцептин® без статистически и клинически значимой разницы между группами. Артралгия 1–2 степени зарегистрирована у 2/22 (9,1%) и 3/24 (12,5%) пациентов в группах препаратов BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Миалгия 1–2 степени зафиксирована у 2/22 (9,1%) и 3/24 (12,5%) больных в группе BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Под-

робные данные о НЯ изученного режима представлены в таблице 4.

Таким образом, большинство зарегистрированных нежелательных явлений имели легкую и умеренную степень по СТСАЕ 4.03 и были обусловлены проведением миелосупрессивной химиотерапии (паклитаксел 175 мг/м²). Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из нежелательных явлений. Кроме того, все зарегистрированные в рамках настоящего исследования нежелательные явления являлись ожидаемыми, поскольку наблюдались в проводившихся ранее клинических исследованиях, с применением аналогичной схемы химиотерапии с трастузумабом [5, 7].

Данные по клинической безопасности биоаналога трастузумаба BCD-022 при многократном применении, включая сведения об иммуногенности, будут проанализированы в рамках исследования III фазы.

Заключение

Исследуемый препарат VCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по своему профилю безопасности и фармакокинетическим

свойствам полностью соответствует оригинальному препарату трастузумаба Герцептин® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) и может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

Литература

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН.— 2011.— Т. 22, № 3.— С. 9–142.
2. Переводчикова Н. И. Молекулярная классификация и возможности индивидуализации терапии рака молочной железы / Н. И. Переводчикова, М. Б. Стенина // Лекарственная терапия рака молочной железы.— 2014.— гл. 1.— С. 41–45.
3. Baselga, J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy in breast carcinoma / J. Baselga, J. Mendelsohn// Breast Cancer Res Treat.— 1994.— 29, № 1.— P. 127–138.
4. Joensuu, H. FinHer Study Investigators: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer./ H. Joensuu, P. L. Kellokumpu-Lehtinen, P. Bono // N Engl J Med.— 2006.— 354.— P. 809–820.
5. Piccart-Gebhart, M. J. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. / M. J. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones // N Engl J Med.— 2005.— 353.— P. 1659–1672.
6. Romond, E. H. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. / E. H. Romond, E. A. Perez, J. Bryant // N Engl J Med.— 2005.— 353.— P. 1673–1684.
7. Slamon, D. J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 / D. J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak // N Engl J Med.— 2001.— 344.— P. 783–92.
8. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010).
9. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues (Draft); EMA: London, UK, 2013; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
10. Guideline on the investigation of bioequivalence (CHMP/EWP/QWP/1401/98).

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.

Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования PubMed.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала

<http://www.malignanttumours.org>

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять по электронному адресу:

editorial@oncoprogress.ru

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» ОАО Агентство «Роспечать» – **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.



Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"		Ф СП - 1																		
Бланк заказа периодических изданий																				
АБОНЕМЕНТ		На газету журнал																		
		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">7</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">5</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">9</td> </tr> </table>	7	1	1	5	9													
7	1	1	5	9																
«Злокачественные опухоли»		(индекс издания)																		
(наименование издания)		Количество комплектов																		
На 20__ год по месяцам																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12									
Куда			<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"> </td> </tr> </table>									<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"> </td> </tr> </table>								
(почтовый индекс)			(адрес)																	
Кому			_____			_____														
-----			Линия отреза			-----														
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> <td style="width: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">П В</td> <td style="font-size: 8px;">место</td> <td style="font-size: 8px;">литер</td> </tr> </table>					П В	место	литер	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">7</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">5</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">9</td> </tr> </table>		7	1	1	5	9				
П В	место	литер																		
7	1	1	5	9																
				(индекс издания)																
На газету журнал		«Злокачественные опухоли»		(наименование издания)																
стоимость		подписки		руб. коп.																
каталожная		руб. коп.		Количество																
переадресовки		руб. коп.		комплектов																
На 20__ год по месяцам																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12									
Город		_____																		
село		_____																		
почтовый индекс		_____																		
область		_____																		
Район		_____																		
код улицы		_____																		
улица		_____																		
дом	корпус	квартира	_____																	
		Фамилия И.О.																		