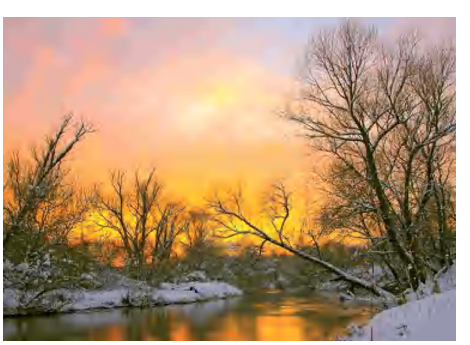
ISSN 1726-9814

ОБЗОР ВАЖНЕЙШИХ СОБЫТИЙ В ОНКОЛОГИИ ЗА 2016 ГОД



Android

iOS

Т. 18, №1, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2016 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ
Е.Н. Имянитов **85**

CANCER MOONSHOT
Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко **93**

НЕЙРООНКОЛОГИЯ
Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, Е.Н. Имянитов **103**

УСПЕХИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В 2016 ГОДУ
В.А. Чубенко **115**

2016 ГОД: НОВОЕ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, А.О. Лихачёва **125**

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ
Д.Б. Корман **139**

® **ТОМ 18, №1, 2017**

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
П.В. Балахнин, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Д.Е. Мацко, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
М.Б. Стенина, д.м.н. (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден ООО «Центр ТОММ», директор *Д.В. Пеховский*
Издается по материалам «Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати. № П 4235 от 28 января 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург, Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 13.03.2017.
Тираж 1200 экз. Объем 9,5 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

© Е.Н. Имянитов, 2017
УДК 616-006.6-071
ББК 55.621-24

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2016 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ*

Е.Н. Имянитов

BASIC SCIENCE IN ONCOLOGY: YEAR 2016 OVERVIEW

Е.Н. Имянитов
Профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербургский государственный университет, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А. Тел.: 8 (812) 439-95-55. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov
Professor, Doctor of Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology), Saint Petersburg State University, 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68A, lit. A. Phone: 8 (812) 439-95-55. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Данный обзор посвящен наиболее интересным событиям в фундаментальной онкологии за 2016 год. Рассматриваются новые аспекты процесса метастазирования. Представлены новые сведения о роли генных перестроек в патогенезе рака. Значительная часть обзора посвящена прогрессу в изучении BRCA1/2-ассоциированных опухолей. Обобщены результаты наиболее интересных исследований в области иммуноонкологии.
Ключевые слова: *онкология, новые аспекты процесса метастазирования, интересные события в фундаментальной онкологии, BRCA1/2-ассоциированные опухоли.*

This review summarizes the most interesting findings for basic science in oncology made within the year 2016. New mechanisms of metastatic spread are discussed. There are unexpected data regarding contribution of gene translocations in cancer pathogenesis. Progress in the studies of BRCA1/2-related cancers is presented. Novel findings in immunooncology are reviewed.
Keywords: *oncology, mechanisms of metastatic spread, interesting findings for basic science in oncology, BRCA1/2-related cancers.*

Новые нюансы в понимании механизмов метастазирования

Метастатическое распространение опухолевых очагов является главной причиной неблагоприятного исхода онкологических заболеваний. Наблюдения за естественным ходом течения большинства случаев рака интуитивно согласуются с «линейной» моделью опухолевой прогрессии – действительно, как правило, вначале формируется первичный очаг опухолевого роста и только потом к этому процессу присоединяется метастатическое поражение отдаленных органов. Данное убеждение в определенной степени под-

* Данная работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744.

крепляется исследованиями молекулярной биологии опухолей; например, т.н. «драйверные» («стволовые») мутации, которым отводится ключевая роль в процессе злокачественной трансформации, практические всегда демонстрируют конкордантность статуса между первичной опухолью и метастазами. Тем не менее, существует немало наблюдений, ставящих «линейную» модель опухолевой прогрессии под сомнение. Самым главным аргументом является низкая эффективность мероприятий по ранней диагностике рака: многие исследования показывают, что скрининг действительно увеличивает количество онкологических больных, у которых опухоль выявляется на ранней стадии, но при этом лишь пограничным образом отражается на снижении показателей онкологической смертности. «Линейная» модель не может объяснить ряд хорошо известных клинических феноменов, например, относительно частое образование метастазов у пациентов с неинвазивными опухолями или существование метастатических карцином с невыясненным первичным очагом [21, 24]. Помимо этого, в «линейную» модель явно не вписываются некоторые результаты исследований циркулирующих клеток опухолей: в частности, циркулирующие клетки рака молочной железы, являющиеся источником метастатической диссеминации, зачастую содержат меньше генетических повреждений, чем сама первичная опухоль [25, 26]. Создается ощущение, что формирование первичной опухоли и образование метастатических очагов могут являться не последовательными, а параллельными процессам. Несколько исследований, выполненных в прошедшем году, подтверждают существование «параллельной» модели опухолевой прогрессии [15]. Hosseini et al. [9] и Harper et al. [8] изучали прогрессию HER2-позитивных карцином у мышей. Было выявлено, что циркулирующие опухолевые клетки (disseminated cancer cells, DCC) появляются в периферической крови заметно раньше, чем формируется видимое первичное новообразование. Более того, DCC, выявленные на ранних, «невидимых» стадиях прогрессии неопластического процесса, характеризуются более высоким метастатическим потенциалом по сравнению с диссеминированными клетками, которые открепились от уже «созревшей» опухоли; в то же время, «ранние» DCC уступают «зрелым» циркулирующим клеткам в способности формировать опухолевые очаги на месте инъекции. Таким образом, способность к локальному инвазивному росту и способность к метастазированию являются разными компонентами злокачественного фенотипа. Hosseini et al. [9] установили, что эффект ранней диссеминации в значительной мере связан с воздействием прогестерона. Клетки, экспрессирующие рецептор прогестерона (PgR), реагируют на воздействие данного гормона и секретируют лиганды – WNT4 и RANKL. Именно паракринное влияние этих лигандов возбуждает способность к миграции у соседних клеток. Данный биологический феномен угасает по мере роста первичной опухоли – это связано с тем, что увеличение клеточной массы приводит к перепрограммированию профиля экспрессии микроРНКи угнетению экспрессии PgR. В целом, данная серия работ подчеркивает, что изучение молекулярно-биологических особенностей «зрелых» опухолей не в полной мере отражает все аспекты прогрессии опухолевых клонов. По-видимому, анализ диссеминированных опухолевых клеток должен составлять отдельное направление экспериментальной онкологии.

С этими наблюдениями согласуются результаты, полученные Pascual et al. [20]. При изучении карцином ротовой полости было установлено, что источником метастазирования может являться достаточно небольшая популяция клеток, характеризующаяся экспрессией рецептора жирных кислот CD36 и низкой скоростью пролиферации. Присутствие в рационе подопытных животных большого количества жиров провоцировало метастазирование экспериментальных карцином. Применение антител к CD36 сопровождалось практически полным предотвращением метастатического распространения опухолей у мышей. Высокая экспрессия CD36 коррелировала с плохим прогнозом заболевания у онкологических пациентов.

Новые роли генных транслокаций

Генные транслокации играют существенную роль в патогенезе опухолей человека. Многие из них приводят к образованию химерных онкогенов, активируя функцию последних. Например, транслокации генов ALK, ROS и RET, наблюдаемые в карциномах легкого и других разновидностях опухолей, высвобождают киназную функцию перечисленных рецепторов из-под негативного контроля. В результате формируется автономный сигнал к клеточному делению, который не зависит от воздействия внешних факторов. Именно активация киназной функции транслоцированных онкогенов стала мишенью для эффективной противоопухолевой терапии – в настоящее время в клинике активно используются ингибиторы ABL, ALK, ROS, RET и т.д.

В 2016 г. лаборатория, возглавляемая Pier Paolo Pandolfi и хорошо известная своими сенсационными открытиями, опубликовала еще одно совершенно нетривиальное исследование [7]. Ученые обнаружили, что в результате транслокаций могут образовываться не только хорошо известные химерные онкобелки, но и новый класс молекул – химерные кольцевые РНК. Механизм образования кольцевых химерных ДНК связан с изменением взаиморасположения комплементарных повторяющихся последовательностей ДНК в результате транслокации интронов вовлеченных генов. Существенно, что химерные кольцевые РНК могут принимать непосредственное участие в патогенезе злокачественной трансформации: эксперименты показывают, что эти молекулы обладают трансформирующей активностью в экспериментах с

культурами клеток. Более того, химерные кольцевые РНК оказывают влияние на формирование чувствительности или резистентности новообразований к противоопухолевой терапии. Механизмы, благодаря которым химерные кольцевые РНК проявляют свои биологические эффекты, остаются неясными.

В целом, лавина данных о роли «новых» разновидностей РНК в процессах канцерогенеза продолжает нарастать: например, Leucci et al. [16] продемонстрировали значимость длинной некодирующей РНК SAMMSON в патогенезе агрессивных разновидностей меланом. Эффект этой РНК достигается за счет взаимодействия с белком p32, который участвует в поддержании гомеостаза митохондрий.

В контексте упомянутого выше открытия онкогенных кольцевых РНК [7] следует обратить внимание на ряд клинических наблюдений, для которых в настоящее время отсутствует аргументированное объяснение. Например, Yoshida et al. [29] анализировали эффективность лечения пациентов, получающих кризотиниб в связи присутствием в опухоли легкого транслокации в гене ALK. Оказалось, что длительный ответ наблюдался только у тех пациентов, карциномы которых содержали т.н. первый вариант перестройки. Новообразования с другими, более редкими вариантами транслокаций, характеризовались значительно меньшей чувствительностью к терапии. Феномен различной чувствительности к кризотинибу опухолей, содержащих разные варианты перестроекALK, согласуется с результатами экспериментов на клеточных культурах. Не исключено, что здесь могут играть роль совершенно новые механизмы, например, различия в способности образовывать химерные кольцевые РНК. В любом случае, работа Yoshida et al. [29] указывает на недостаточную информативность «золотого стандарта» ALK-тестирования – FISH-диагностики. Действительно, FISH может выявлять сам факт присутствия транслокации, но данный метод не обладает способностью идентифицировать вариант генной перестройки. Если данные Yoshida et al. [29] подтвердятся, генотипирование точки разрыва и идентификация гена-партнера могут стать обязательными компонентами ALK-тестирования [17].

В целом, выявление транслокаций в условиях исследовательской деятельности и повседневной клинической практики сталкивается с определенными техническими трудностями. Появление принципиально новых технологий, особенно секвенирования нового поколения, позволило установить, что генные перестройки встречаются в опухолях человека значительно чаще, чем считалось ранее. Более того, для многих химерных онкогенов уже существуют эффективные терапевтические подходы. Например, Bender et al., 2016 продемонстрировали, что примерно в 10% глиобластом детского возраста наблюдаются активирующие перестройки гена MET [11]. Ген MET по своей структуре очень похож на ген ALK – следует упомянуть, что упомянутый выше препарат кризотиниб изначально разрабатывался как ингибитор именно киназы MET [17]. Примечательно, что в работе Bender et al., 2016 назначение кризотиниба ребенку с MET-транслоцированной глиобластомой сопровождалось заметным лечебным эффектом [11].

Новые сведения о биологической роли и клинической значимости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Несмотря на то, что гены BRCA1 и BRCA2 принимают участие в широком спектре клеточных функций, в частности, в процессах репарации ДНК, спектр BRCA1/2-индуцированных опухолей характеризуется удивительной органоспецифичностью и ограничивается преимущественно карциномами молочной железы, яичника и желудка. Ряд исследований свидетельствуют о том, что «тропность» мутаций BRCA1/2 к тканям молочной железы объясняется взаимодействиями этих белков с эндокринными процессами. Nolan et al. [18] изучали люминальные клетки молочной железы, полученные от носительниц мутаций в гене BRCA1. Они обратили внимание на тот факт, что субпопуляция этих клеток экспрессирует прогестерон-регулируемый рецептор RANK. Примечательно, что именно RANK+ клетки напоминали по своему фенотипу базальный эпителий, характеризовались нарушениями репарации ДНК и обладали значительной пролиферативной активностью. Применение ингибитора лиганда RANK (RANKL) – препарата деносумаб – препятствовало пролиферативному эффекту прогестерона на эту категорию клеток. Более того, деносумаб замедлял образование опухолей у BRCA1-гетерозиготных мышей. В рамках пилотного клинического исследования деносумаб продемонстрировал способность снижать пролиферацию клеток молочной железы у носительниц мутаций в гене BRCA1. Таким образом, угнетение сигнального каскада RANK представляется потенциально эффективной стратегией лекарственной профилактики наследственного рака молочной железы [19].

Соматическая инактивация оставшегося аллеля генов BRCA1/2 в опухолевых клетках приводит к появлению уникального терапевтического окна, связанного с опухоль-специфическим дефектом репарации двунитевых разрывов ДНК [12]. Именно эта особенность объясняет необычно высокую чувствительность BRCA1/2-ассоциированных опухолей к некоторым цитостатическим препаратам. Более того, в литературе описано несколько случаев полного излечения наследственных опухолей молочной железы на фоне применения высокодозной терапии. Boudin et al. [2] опубликовали результаты первого систематического анализа ретроспективных данных в отношении применения высокодозной терапии при метастатическом раке молочной железы, в котором учитывался статус генов BRCA1 и BRCA2. Это исследование убедительно

подтвердило, что высокодозная терапия действительно может рассматриваться как метод выбора при лечении BRCA1/2-ассоциированных раков – именно эта группа пациенток характеризовалась заметным увеличением безрецидивного периода и общей продолжительности жизни.

В целом, т.к. мутации в генах BRCA1/2 и некоторых других, близких по своим функциям генов наследственного рака, сопряжены с новыми возможностями лечения онкологических больных, целый ряд исследований направлен на систематический поиск подобных мутаций в различных категориях опухолей. Pritchard et al. [22] выявили наследственные мутации в генах репарации ДНК у 11,8% пациентов с метастатическим раком предстательной железы; этот показатель более чем вдвое превышал частоту наследственных мутаций у больных с локализованной формой заболевания. Hugo et al. [10] продемонстрировали клинически значимую частоту мутаций гена BRCA2 в меланомах, причем присутствие этих событий коррелировало с ответом опухолей на терапию антагонистами PD1.

Новые подходы к пониманию биологических особенностей и принципов лечения KRAS-мутированных опухолей

Мутации в генах семейства RAS наблюдаются примерно в 70% опухолей толстой кишки, 15% меланом, 15–30% карцином легкого и т.д. Создание RAS-специфических ингибиторов сталкивается со значительными трудностями, поэтому постоянно ведется поиск альтернативных подходов к лечению RAS-мутированных неоплазм. Ambrogio et al. [1] проанализировали транскриптомные профили KRAS-индуцированных опухолей легкого у мышей и выявили признаки активации тирозинкиназы DDR1. Ингибитор этого рецептора – дасатиниб – уже применяется в клинической практике для лечения лейкозов. Назначение дасатиниба экспериментальным мышам сдерживало рост KRAS-мутированных карцином, при этом противоопухолевый эффект усиливался при сочетанном угнетении сигнального каскада Notch. Другая, сходная по своему замыслу, работа продемонстрировала избирательную чувствительность опухолей с мутациями в гене KRAS к ингибитору белка XPO1 – препарату Selinexor [14].

Уникальный случай лечения пациентки с KRAS-мутированной опухолью толстой кишки описан Tran et al. [27]. Авторы выполнили забор ткани из метастатических очагов и произвели анализ цитотоксических Т-лимфоцитов. Были отобраны клоны, которые специфически распознают мутированный KRAS, и далее эти лимфоциты были размножены в условиях клеточной культуры. Инфузия KRAS-специфических Т-лимфоцитов привела к регрессу метастатических очагов. Впоследствии один из очагов снова стал прогрессировать; его анализ показал, что резистентные к иммунотерапии клетки толстой кишки утратили аллель HLA-C*08:02, который участвовал в презентации KRAS-мутированного фрагмента иммунным клеткам.

Новости иммуноонкологии

Модуляторы иммунного ответа окрыли новую эпоху в онкологии. К сожалению, их применение в определенной мере компрометируется отсутствием предиктивных маркеров, пригодных для повседневной клинической диагностики. Анализ результатов клинических испытаний продемонстрировал зависимость противоопухолевого эффекта иммуномодуляторов от общего количества мутаций в опухолевых клетках, спектра неоантигенов, определенных экспрессионных профилей и т.д. Тем не менее, эти лабораторные тесты практически невозможно применять для практических целей, т.к. значительные трудности сопряжены не только с самим лабораторным анализом, но и с обработкой и интерпретацией получаемых данных. На этом фоне перспективной представляется работа, продемонстрировавшая ассоциацию между присутствием мутаций в генах серпинов и ответом на анти-CTLA4 терапию [23]. Мутации в генах SERPINB3 и SERPINB4 наблюдаются примерно в 15–25% меланом. Их присутствие, по-видимому, ассоциировано с относительной иммуногенностью опухолей. Существенно, что анализ нуклеотидной последовательности SERPINB3 и SERPINB4 может входить в спектр стандартных молекулярно-диагностических мероприятий.

Хорошо известно, что многие опухоли демонстрируют необычно длительные периоды ремиссии в ответ на назначение модуляторов иммунного ответа. Тем не менее, по мере наблюдения за подобными пациентами становится очевидным, что в значительном количестве случаев применение иммуномодуляторов сопровождается возникновением резистентности к лечению. Zaretsky et al. [30] выполнили полноэкзомный анализ очагов меланомы, которые стали прогрессировать на фоне изначально успешного лечения пембролизумабом. Двое из четырех проанализированных рецидивов опухолевого роста демонстрировали биаллельную инактивацию киназ JAK (JAK1 и JAK2, соответственно). Результатом этих мутаций являлась утрата чувствительности опухолевых клеток к интерферону-гамма. У третьего пациента была выявлена мутация в гене бэта-2-микроглобулина. Следствием этой мутации являлась утрата экспрессии белков большого комплекса гистосовместимости I на поверхности клетки, что, в свою очередь, свидетельствует о нарушении процессов презентации опухолевых антигенов. Эти данные хорошо согласуются с результатами целого ряда экспериментов, выполненных на экспериментальных моделях.

Интересно, что активность противоопухолевого иммунитета может в определенной мере модулиро-

ваться хорошо известными ферментами, в частности, киназами. Например, Dorand et al. [6] установили, что инактивация циклин-зависимой киназы 5 (CDK5) сопровождается изменением в сигнальном каскаде интерферона-гамма и утратой экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Угнетение CDK5 в эксперименте на мышах приводило к регрессии медуллобластом. Данное исследование может иметь определенные клинические перспективы, т.к. создание специфических фармакологических ингибиторов киназ становится в той или иной мере рутинным технологическим процессом. В этом контексте представляется уместным упомянуть еще одно исследование, продемонстрировавшее иммуномодулирующую активность протеинкиназ. Jiang et al. [13] изучали прогрессию экспериментальной карциномы поджелудочной железы у мышей. Они продемонстрировали, что этот процесс в значительной мере опосредуется тирозинкиназой FAK, которая экспрессируется опухолевыми клетками и приводит к образованию фиброза и возникновению периопухолевой иммуносупрессии. Применение фармакологического ингибитора FAK приводило к замедлению неопластического роста и сопровождалось лимфоцитарной инфильтрацией опухолевых очагов. Более того, инактивация FAK потенцировала противоопухолевое воздействие иммуномодулирующих препаратов.

Hugo et al. [10] анализировали транскриптомные профили меланом, которые подвергались лечению комбинацией пембролизумаба и ниволумаба. Было установлено, что резистентность к иммунотерапии ассоциируется с экспрессией тех же групп генов, которые активируются по мере утраты эффективности BRAF- и MEK-специфической терапии. Эти эксперименты позволяют понять, почему применение иммунотерапии после использования ингибиторов BRAF зачастую характеризуется недостаточной эффективностью.

Yang et al. [28] изучали цитотоксические свойства CD8+ Т-лимфоцитов. Удалось установить, что эти клетки активируются в случае подавления фермента метаболизма холестерина, ATAC1. Примечательно, что уже существует фармакологический ингибитор ATAC1, который проходил клинические испытания у больных атеросклерозом. Данный ингибитор (avasimibe) демонстрировал противоопухолевую активность по отношению к экспериментальным меланомам у мышей. Более того, он обладал потенцирующим эффектом в отношении анти-PD1 антител.

Новые мишени для противоопухолевой терапии

Следует вкратце остановиться на нескольких интересных работах, которые предлагают новые молекулярные мишени для подавления опухолевого роста. В частности, большое внимание вызывают исследования, посвященные поиску новых мишеней «трижды-негативного» рака молочной железы. Brasó-Maristany et al. [3] смогли установить, что для многих новообразований данной категории характерна активация киназы PIM1. Использование PIM-ингибитора, препарата AZD1208, замедляло пролиферацию клеток рака молочной железы в условиях клеточной культуры и угнетало рост ксенографтов у мышей. Другим важным событием является разработка и успешные предклинические испытания PT2399 – фармакологического ингибитора ключевого онкобелка светлоклеточной карциномы почки, HIF2-alpha [4]. Dombi et al. [5] продемонстрировали клиническую эффективность ингибитора киназы MEK, селуметиниба, для лечения новообразований у пациентов с нейрофиброматозом.

Список литературы

1. *Ambrogio C., Gómez-López G., Falcone M., Vidal A., Nadal E., Crosetto N., Blasco R.B., Fernández-Marcos P.J., Sánchez-Céspedes M., Ren X., Wang Z., Ding K., Hidalgo M., Serrano M., Villanueva A., Santamaría D., Barbacid M.* Combined inhibition of DDR1 and Notch signaling is a therapeutic strategy for KRAS-driven lung adenocarcinoma. Nat Med. 2016 Mar; 22(3): 270-7.
2. *Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R., Moretta J., Sfumato P., Asseeva P., Livon D., Bertucci F., Extra J.M., Tarpin C., Houvenaegel G., Lambaudie E., Tallet A., Resbeut M., Sobol H., Charafe-Jauffret E., Calmels B., Lemarie C., Boher J.M., Viens P., Eisinger F.,Chabannon C.* Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016 Aug; 51(8): 1082-6.
3. *Brasó-Maristany F., Filosto S., Catchpole S., Marlow R., Quist J., Francesch-Domenech E., Plumb D.A., Zakka L., Gazinska P., Liccardi G., Meier P., Gris-Oliver A., Cheang M.C., Perdrix-Rosell A., Shafat M., Noël E., Patel N., McEachern K., Scaltriti M., Castel P., Noor F., Buus R., Mathew S., Watkins J., Serra V., Marra P., Grigoriadis A., Tutt A.N.* PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. Nat Med. 2016 Nov; 22(11): 1303-1313.
4. *Cho H., Du X., Rizzi J.P., Liberzon E., Chakraborty A.A., Gao W., Carvo I., Signoretti S., Bruick R.K., Josey J.A., Wallace E.M., Kaelin W.G.* On-target efficacy of a HIF-2α antagonist in preclinical kidney cancer models. Nature. 2016 Nov 3; 539(7627): 107-111.
5. *Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R., Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L.,*

Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2016 Dec 29; 375(26): 2550-2560.

6. *Dorand R.D., Nthale J., Myers J.T., Barkauskas D.S., Avril S., Chirieleison S.M., Pareek T.K., Abbott D.W., Stearns D.S., Letterio J.J., Huang A.Y., Petrosiute A.* Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity. Science. 2016 Jul 22; 353(6297): 399-403.

7. *Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P.* Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. Cell. 2016 Apr 7; 165(2): 289-302.

8. *Harper K.L., Sosa M.S., Entenberg D., Hosseini H., Cheung J.F., Nobre R., Avivar-Valderas A., Nagi C., Girnius N., Davis R.J., Farias E.F., Condeelis J., Klein C.A., Aguirre-Ghiso J.A.* Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2 (+) mammary cancer. Nature. 2016 Dec 14. doi: 10.1038/nature20609 (in press).

9. *Hosseini H., Obradović M.M., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., Nanduri L.K., Werno C., Ehrl C., Maneck M., Patwary N., Haunschild G., Gužvić M., Reimelt C., Grauvogl M., Eichner N., Weber F., Hartkopf A.D., Taran F.A., Brucker S.Y., Fehm T., Rack B., Buchholz S., Spang R., Meister G., Aguirre-Ghiso J.A., Klein C.A.* Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. Nature. 2016 Dec 14. doi: 10.1038/nature20785 (in press).

10. *Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., Song C., Moreno B.H., Hu-Lieskovan S., Berent-Maoz B., Pang J., Chmielowski B., Cherry G., Seja E., Lomeli S., Kong X., Kelley M.C., Sosman J.A., Johnson D.B., Ribas A., Lo R.S.* Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. Cell. 2016 Mar 24; 165(1): 35-44.

11. International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project. Recurrent MET fusion genes represent a drug target in pediatric glioblastoma. Nat Med. 2016 Nov; 22(11): 1314-1320.

12. *Iyevleva A.G., Imyanitov E.N.* Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Cancer ClinPract. 2016 Aug 23; 14(1): 17.

13. *Jiang H., Hegde S., Knolhoff B.L., Zhu Y., Herndon J.M., Meyer M.A., Nywening T.M., Hawkins W.G., Shapiro I.M., Weaver D.T., Pachter J.A., Wang-Gillam A., DeNardo D.G.* Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. Nat Med. 2016 Aug; 22(8): 851-60.

14. *Kim J., McMillan E., Kim H.S., Venkateswaran N., Makkar G., Rodriguez-Canales J., Villalobos P., Neggers J.E., Mendiratta S., Wei S., Landesman Y., Senapedis W., Baloglu E., Chow C.B., Frink R.E., Gao B., Roth M., Minna J.D., Daelemans D., Wistuba I.I., Posner B.A., Scaglioni P.P., White M.A.* XPO1-dependent nuclear export is a druggable vulnerability in KRAS-mutant lung cancer. Nature. 2016 Oct 6; 538(7623): 114-117.

15. *Klein C.A.* Parallel progression of primary tumours and metastases. Nat RevCancer. 2009 Apr; 9(4): 302-12.

16. *Leucci E., Vendramin R., Spinazzi M., Laurette P., Fiers M., Wouters J., Radaelli E., Eyckerman S., Leonelli C., Vanderheyden K., Rogiers A., Hermans E., Baatsen P., Aerts S., Amant F., Van Aelst S., van den Oord J., de Strooper B., Davidson I., Lafontaine D.L., Gevaert K., Vandesompele J., Mestdagh P., Marine J.C.* Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. Nature. 2016 Mar 24; 531(7595): 518-22.

17. *Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N.* Distinct benefit from crizotinib in lung cancer patients carrying distinct ALK translocations: is fluorescent hybridization in situ testing still sufficient to guide clinical decisions? Transl Cancer Res 2016; 5(Suppl 7): S1393-S1395.

18. *Nolan E., Vaillant F., Branstetter D., Pal B., Giner G., Whitehead L., Lok S.W., Mann G.B.; Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab)., Rohrbach K., Huang L.Y., Soriano R., Smyth G.K., Dougall W.C., Visvader J.E., Lindeman G.J.* RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. Nat Med. 2016 Aug; 22(8): 933-9.

19. *Nolan E., Lindeman G.J., Visvader J.E.* Out-RANKing BRCA1 in Mutation Carriers. Cancer Res. 2017 Feb 1; 77(3): 595-600.

20. *Pascual G., Avgustinova A., Mejetta S., Martín M., Castellanos A., Attolini C.S., Berenguer A., Prats N., Toll A., Hueto J.A., Bescós C., Di Croce L., Benitah S.A.* Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. Nature. 2017 Jan 5; 541(7635): 41-45.

21. *Pavlidis N., Khaled H., Gaafar R.* A mini review on cancer of unknown primarysite: A clinical puzzle for the oncologists. J Adv Res. 2015 May; 6(3): 375-82.

22. *Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H., Garofalo A., Gulati R., Carreira S., Eeles R., Elemento O., Rubin M.A., Robinson D., Lonigro R., Hussain M., Chinnaiyan A., Vinson J., Filipenko J., Garraway L., Taplin M.E., Al Dubayan S., Han G.C., Beightol M., Morrissey C., Nghiem B., Cheng H.H., Montgomery B., Walsh T., Casadei S., Berger M., Zhang L., Zehir A., Vijai J., Scher H.I., Sawyers C., Schultz N., Kantoff P.W., Solit D., Robson M., Van Allen E.M., Offit K., de Bono J., Nelson P.S.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 4; 375(5): 443-53.

23. *Riaz N., Havel J.J., Kendall S.M., Makarov V., Walsh L.A., Desrichard A., Weinhold N., Chan T.A.* Recurrent SERPINB3 and SERPINB4 mutations in patients who respond to anti-CTLA4 immunotherapy. Nat Genet. 2016 Nov; 48(11): 1327-1329.

24. *Sänger N., Effenberger K.E., Riethdorf S., Van Haasteren V., Gauwerky J., Wiegratz I., Strebhardt K., Kaufmann M., Pantel K.* Disseminated tumor cells in the bonemarrow of patients with ductal carcinoma in situ. Int J Cancer. 2011 Nov15; 129(10): 2522-6.

25. *Schardt J.A., Meyer M., Hartmann C.H., Schubert F., Schmidt-Kittler O., Fuhrmann C., Polzer B., Petronio M., Eils R., Klein C.A.* Genomic analysis of single cytokeratin-positive cells from bone marrow reveals early mutational events in breast cancer. Cancer Cell. 2005 Sep; 8(3): 227-39.

26. *Schmidt-Kittler O., Ragg T., Daskalakis A., Granzow M., Ahr A., Blankenstein T.J., Kaufmann M., Diebold J., Arnholdt H., Muller P., Bischoff J., Harich D., Schlimok G., Riethmuller G., Eils R., Klein C.A.* From latent disseminated cells to overtmetastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. Proc NatlAcadSci U S A. 2003 Jun 24; 100(13): 7737-42.

27. *Tran E., Robbins P.F., Lu Y.C., Prickett T.D., Gartner J.J., Jia L., Pasetto A., Zheng Z., Ray S., Groh E.M., Kriley I.R., Rosenberg S.A.* T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. N Engl J Med. 2016 Dec 8; 375(23): 2255-2262.

28. *Yang W., Bai Y., Xiong Y., Zhang J., Chen S., Zheng X., Meng X., Li L., Wang J., Xu C., Yan C., Wang L., Chang C.C., Chang T.Y., Zhang T., Zhou P., Song B.L., Liu W., Sun S.C., Liu X., Li B.L., Xu C.* Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism. Nature. 2016 Mar 31; 531(7596): 651-5.

29. *Yoshida T., Oya Y., Tanaka K., Shimizu J., Horio Y., Kuroda H., Sakao Y., Hida T., Yatabe Y.* Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 Oct 1; 34(28): 3383-9.

30. *Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., Escuin-Ordinas H., Hugo W., Hu-Lieskovan S., Torrejon D.Y., Abril-Rodriguez G., Sandoval S., Barthly L., Saco J., Homet Moreno B., Mezzadra R., Chmielowski B., Ruchalski K., Shintaku I.P., Sanchez P.J., Puig-Saus C., Cherry G., Seja E., Kong X., Pang J., Berent-Maoz B., Comin-Anduix B., Graeber T.G., Tumeh P.C., Schumacher T.N., Lo R.S., Ribas A.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 2016 Sep 1; 375(9): 819-29.

References

1. *Ambrogio C., Gómez-López G., Falcone M., Vidal A., Nadal E., Crosetto N., Blasco R.B., Fernández-Marcos P.J., Sánchez-Céspedes M., Ren X., Wang Z., Ding K., Hidalgo M., Serrano M., Villanueva A., Santamaría D., Barbacid M.* Combined inhibition of DDR1 and Notch signaling is a therapeutic strategy for KRAS-driven lung adenocarcinoma. Nat Med. 2016 Mar; 22(3): 270-7.

2. *Boudin L., Gonçalves A., Sabatier R., Moretta J., Sfumato P., Asseeva P., Livon D., Bertucci F., Extra J.M., Tarpin C., Houvenaegel G., Lambaudie E., Tallet A., Resbeut M., Sobol H., Charafe-Jauffret E., Calmels B., Lemarie C., Bober J.M., Viens P., Eisinger F.,Chabannon C.* Highly favorable outcome in BRCA-mutated metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016 Aug; 51(8): 1082-6. doi: 10.1038/bmt.2016.82. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042835.

3. *Brasó-Maristany F., Filosto S., Catchpole S., Marlow R., Quist J., Francesch-Domenech E., Plumb D.A., Zakka L., Gazinska P., Liccardi G., Meier P., Gris-Oliver A., Cheang M.C., Perdrix-Rosell A., Shafat M., Noël E., Patel N., McEachern K., Scaltriti M., Castel P., Noor F., Buus R., Mathew S., Watkins J., Serra V., Marra P., Grigoriadis A., Tutt A.N.* PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. Nat Med. 2016 Nov; 22(11): 1303-1313.

4. *Cho H., Du X., Rizzi J.P., Liberzon E., Chakraborty A.A., Gao W., Carvo I., Signoretti S., Bruick R.K., Josey J.A., Wallace E.M., Kaelin W.G.* On-target efficacy of a HIF-2α antagonist in preclinical kidney cancer models. Nature. 2016 Nov 3; 539(7627): 107-111.

5. *Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R., Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C.* Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2016 Dec 29; 375(26): 2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943. PMID: 28029918.

6. *Dorand R.D., Nthale J., Myers J.T., Barkauskas D.S., Avril S., Chirieleison S.M., Pareek T.K., Abbott D.W., Stearns D.S., Letterio J.J., Huang A.Y., Petrosiute A.* Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity. Science. 2016 Jul 22; 353(6297): 399-403.

7. *Guarnerio J., Bezzi M., Jeong J.C., Paffenholz S.V., Berry K., Naldini M.M., Lo-Coco F., Tay Y., Beck A.H., Pandolfi P.P.* Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. Cell. 2016 Apr 7; 165(2): 289-302.

8. *Harper K.L., Sosa M.S., Entenberg D., Hosseini H., Cheung J.F., Nobre R., Avivar-Valderas A., Nagi C., Girnius N., Davis R.J., Farias E.F., Condeelis J., Klein C.A., Aguirre-Ghiso J.A.* Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2 (+) mammary cancer. Nature. 2016 Dec 14. doi: 10.1038/nature20609 (in press).

9. *Hosseini H., Obradović M.M., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., Nanduri L.K., Werno C., Ehrl C., Maneck M., Patwary N., Haunschild G., Gužvić M., Reimelt C., Grauvogl M., Eichner N., Weber F., Hartkopf A.D., Taran F.A., Brucker S.Y., Fehm T., Rack B., Buchholz S., Spang R., Meister G., Aguirre-Ghiso J.A., Klein C.A.* Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. Nature. 2016 Dec 14. doi: 10.1038/nature20785 (in press).

10. *Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., Song C., Moreno B.H., Hu-Lieskovan S., Berent-Maoz B., Pang J., Chmielowski B., Cherry G., Seja E., Lomeli S., Kong X., Kelley M.C., Sosman J.A., Johnson D.B., Ribas A., Lo R.S.* Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. Cell. 2016 Mar 24; 165(1): 35-44.

11. International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project. Recurrent MET fusion genes represent a drug target in pediatric glioblastoma. Nat Med. 2016 Nov; 22(11): 1314-1320.

12. *Iyevleva A.G., Imyanitov E.N.* Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Cancer ClinPract. 2016 Aug 23; 14(1): 17. doi: 10.1186/s13053-016-0057-2. eCollection 2016. PMID: 27555886.

13. *Jiang H., Hegde S., Knolhoff B.L., Zhu Y., Herndon J.M., Meyer M.A., Nywening T.M., Hawkins W.G., Shapiro I.M., Weaver D.T., Pachter J.A., Wang-Gillam A., DeNardo D.G.* Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. Nat Med. 2016 Aug; 22(8): 851-60.

14. *Kim J., McMillan E., Kim H.S., Venkateswaran N., Makkar G., Rodriguez-Canales J., Villalobos P., Neggers J.E., Mendiratta S., Wei S., Landesman Y., Senapedis W., Baloglu E., Chow C.B., Frink R.E., Gao B., Roth M., Minna J.D., Daelemans D., Wistuba I.I., Posner B.A., Scaglioni P.P., White M.A.* XPO1-dependent nuclear export is a druggable vulnerability in KRAS-mutant lung cancer. Nature. 2016 Oct 6; 538(7623): 114-117.

15. *Klein C.A.* Parallel progression of primary tumours and metastases. Nat RevCancer. 2009 Apr; 9(4): 302-12.

16. *Leucci E., Vendramin R., Spinazzi M., Laurette P., Fiers M., Wouters J., Radaelli E., Eyckerman S., Leonelli C., Vanderheyden K., Rogiers A., Hermans E., Baatsen P., Aerts S., Amant F., Van Aelst S., van den Oord J., de Strooper B., Davidson I., Lafontaine D.L., Gevaert K., Vandesompele J., Mestdagh P., Marine J.C.* Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. Nature. 2016 Mar 24; 531(7595): 518-22.

17. *Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N.* Distinct benefit from crizotinib in lung cancer patients carrying distinct ALK translocations: is fluorescent hybridization in situ testing still sufficient to guide clinical decisions? Transl Cancer Res 2016; 5(Suppl 7): S1393-S1395.

18. *Nolan E., Vaillant F., Branstetter D., Pal B., Giner G., Whitehead L., Lok S.W., Mann G.B.; Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab)., Rohrbach K., Huang L.Y., Soriano R., Smyth G.K., Dougall W.C., Visvader J.E., Lindeman G.J.* RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. Nat Med. 2016 Aug; 22(8): 933-9.

19. *Nolan E., Lindeman G.J., Visvader J.E.* Out-RANKing BRCA1 in Mutation Carriers. Cancer Res. 2017 Feb 1; 77(3): 595-600. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2025. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28104682.

20. *Pascual G., Avgustinova A., Mejetta S., Martín M., Castellanos A., Attolini C.S., Berenguer A., Prats N., Toll A., Hueto J.A., Bescós C., Di Croce L., Benitah S.A.* Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. Nature. 2017 Jan 5; 541(7635): 41-45.

21. *Pavlidis N., Khaled H., Gaafar R.* A mini review on cancer of unknown primarysite: A clinical puzzle for the oncologists. J Adv Res. 2015 May; 6(3): 375-82. doi: 10.1016/j.jare.2014.11.007. Epub 2014 Nov 21. PMID: 26257935.

22. *Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H., Garofalo A., Gulati R., Carreira S., Eeles R., Elemento O., Rubin M.A., Robinson D., Lonigro R., Hussain M., Chinnaiyan A., Vinson J., Filipenko J., Garraway L., Taplin M.E., Al Dubayan S., Han G.C., Beightol M., Morrissey C., Nghiem B., Cheng H.H., Montgomery B., Walsh T., Casadei S., Berger M., Zhang L., Zehir A., Vijai J., Scher H.I., Sawyers C., Schultz N., Kantoff P.W., Solit D., Robson M., Van Allen E.M., Offit K., de Bono J., Nelson P.S.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 4; 375(5): 443-53.

23. *Riaz N., Havel J.J., Kendall S.M., Makarov V., Walsh L.A., Desrichard A., Weinhold N., Chan T.A.* Recurrent SERPINB3 and SERPINB4 mutations in patients who respond to anti-CTLA4 immunotherapy. Nat Genet. 2016 Nov; 48(11): 1327-1329.

24. *Sänger N., Effenberger K.E., Riethdorf S., Van Haasteren V., Gauwerky J., Wiegratz I., Strebhardt K., Kaufmann M., Pantel K.* Disseminated tumor cells in the bonemarrow of patients with ductal carcinoma in situ. Int J Cancer. 2011 Nov15; 129(10): 2522-6.

25. *Schardt J.A., Meyer M., Hartmann C.H., Schubert F., Schmidt-Kittler O., Fuhrmann C., Polzer B., Petronio M., Eils R., Klein C.A.* Genomic analysis of single cytokeratin-positive cells from bone marrow reveals early mutational events in breast cancer. Cancer Cell. 2005 Sep; 8(3): 227-39.

26. *Schmidt-Kittler O., Ragg T., Daskalakis A., Granzow M., Ahr A., Blankenstein T.J., Kaufmann M., Diebold J., Arnholdt H., Muller P., Bischoff J., Harich D., Schlimok G., Riethmuller G., Eils R., Klein C.A.* From latent disseminated cells to overtmetastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. Proc NatlAcadSci U S A. 2003 Jun 24; 100(13): 7737-42.

27. *Tran E., Robbins P.F., Lu Y.C., Prickett T.D., Gartner J.J., Jia L., Pasetto A., Zheng Z., Ray S., Groh E.M., Kriley I.R., Rosenberg S.A.* T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. N Engl J Med. 2016 Dec 8; 375(23): 2255-2262. doi: 10.1056/NEJMoa1609279. PMID: 27959684.

28. *Yang W., Bai Y., Xiong Y., Zhang J., Chen S., Zheng X., Meng X., Li L., Wang J., Xu C., Yan C., Wang L., Chang C.C., Chang T.Y., Zhang T., Zhou P., Song B.L., Liu W., Sun S.C., Liu X., Li B.L., Xu C.* Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism. Nature. 2016 Mar 31; 531(7596): 651-5.

29. *Yoshida T., Oya Y., Tanaka K., Shimizu J., Horio Y., Kuroda H., Sakao Y., Hida T., Yatabe Y.* Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 Oct 1; 34(28): 3383-9.

30. *Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., Escuin-Ordinas H., Hugo W., Hu-Lieskovan S., Torrejon D.Y., Abril-Rodriguez G., Sandoval S., Barthly L., Saco J., Homet Moreno B., Mezzadra R., Chmielowski B., Ruchalski K., Shintaku I.P., Sanchez P.J., Puig-Saus C., Cherry G., Seja E., Kong X., Pang J., Berent-Maoz B., Comin-Anduix B., Graeber T.G., Tumeh P.C., Schumacher T.N., Lo R.S., Ribas A.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 2016 Sep 1; 375(9): 819-29.

© Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко, 2017
УДК 616-006.6-08
ББК 55.621

[1] ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видом медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

CANCER MOONSHOT

Ф.В. Моисеенко[1,2], В.М. Моисеенко[1]

CANCER MOONSHOT

Ф.В. Моисеенко[1,2]
Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А, лит. А.
Тел.: 8 (812) 573-9191. E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, директор,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

F.V. Moiseenko[1,2]
Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskaya st., 68A, lit. A.
Phone: 8 (812) 573-9191. E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

V.M. Moiseyenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, lit. A.

В данной статье рассматривается инициированная в 2016 году правительством США программа Cancer Moonshot. Программа ставит амбициозную цель пройти 10-летний путь изучения рака за 5 лет и «искоренить рак, таким как мы его знаем». Для достижения поставленной цели группой из 150 выдающихся ученых и врачей были сформулированы направления, значимые достижения в которых должны изменить существующую ситуацию. Среди них облегчение доступа к клиническим исследованиям и расширение сети обмена клиническими и научными данными, активное исследование иммунотерапевтических подходов, изучение механизмов резистентности, симптоматическая терапия и некоторые другие. Обзор посвящен детальному рассмотрению каждого из пунктов предлагаемой программы.

Ключевые слова: *рак, лечение злокачественных опухолей, инновации, перспективные исследования.*

This article discusses the Cancer Moonshot program launched in 2016 by the government of US. The main purpose of this program is to «...end cancer as we know it...». In order to achieve this aim 150 outstanding scientists and oncologists formulated 7 main recommended fields of research, breakthrough in which should change cancer paradigm. Among them network for direct patient engagement into clinical trials and high-throughput molecular research, cancer immunotherapy translational science research, drug therapy resistance mechanisms elucidation, symptom management and others. Here we try to show the details of each recommendation.

Keywords: *cancer, solid tumors treatment, innovations, perspective research.*

В 1971 году президент США Ричард Никсон провозгласил «войну с раком». Это было закреплено на уровне федерального акта. Тем не менее, к 2006 году, несмотря на значительные успехи в лечении некоторых опухолей, прогресс в целом оценивался как недостаточный. До 2016 года было предпринято несколько попыток обновления акта, направленных на его оптимизацию с учетом новых данных о патогенезе и принципах лечения злокачественных опухолей.

В 2016 году вице-президент США Джо Байден предложил новую программу, названную Cancer Moonshot. Целью этой программы стало «искоренить рак, таким как мы его знаем» («...end cancer as we know it...»). Существенным отличием новой программы явилось тщательное планирование направлений деятельности, привлечение к формированию задач 150 выдающихся онкологов современности, а также направленность на максимально возможное объединение не только крупных научных центров, но также и обычных клинических подразделений. Ниже мы приводим основные планируемые направления, существенные достижения по которым должны изменить ситуацию со злокачественными опухолями в течение 5 лет.

Сеть для прямой и быстрой идентификации и включения пациентов в клинические исследования (Network for Direct Patient Engagement)

Крупные исследования последних десятилетий однозначно свидетельствуют о значительной гетерогенности злокачественных опухолей на молекулярном уровне [14]. Основным следствием этого является нецелесообразность в проведении одинакового лечения больным даже с опухолями одного типа. Многочисленные работы, сравнивавшие различные варианты цитостатической и таргетной терапии, позволили установить, что у отдельных больных лечение может позволить достичь существенных изменений общей выживаемости, значительного уменьшения опухолевой массы или способствовать излечению, в тоже время у других пациентов с неотличимыми на основании клинических признаков опухолями аналогичное лечение будет абсолютно неэффективным. Существенные сдвиги в понимании патогенетической гетерогенности были сделаны после выявления различных активирующих мутаций [12]. Это наиболее ярко проявилось при такой химиорезистентной опухоли как немелкоклеточный рак легкого, когда для относительно небольшой группы больных было установлено основное патогенетическое нарушение, определяющее деление и пролиферацию опухолевых клеток – активирующие мутации (в том числе EGFR, ALK, ROS1 и др.) [16]. Применение специфических таргетных препаратов при каждом из видов молекулярных нарушений позволяет достичь выраженного клинического эффекта и существенных улучшений показателей выживаемости [18]. Однако широкое применение высокоэффективных таргетных препаратов осложняется относительно узкой группой больных с каждым из видов известных активирующих мутаций. Данный факт, кроме сложной логистической системы их идентификации, также требует несоизмеримо больших усилий по определению оптимального лечебного подхода. Проведение крупных клинических исследований, являющихся единственным на настоящий момент стандартным подходом для подтверждения эффективности того или иного лекарственного препарата в конкретной группе пациентов с наличием предиктивного фактора, крайне затруднительно в связи с редкостью отдельных типов молекулярных нарушений.

Один из возможных путей решения этой проблемы является формирование предложенной в рамках программы Cancer Moonshot сети баз данных молекулярно- и клинически охарактеризованных опухолей. В рамках этой задачи предполагается проспективно идентифицировать пациентов, пожелавших принять участие в работе, и подвергать их опухоли максимальному существующему на настоящий момент спектру методов молекулярного профилирования. На сегодняшний день в связи со стоимостью и технической сложностью методы молекулярно-генетического анализа с охватом всего генома могут быть предложены крайне ограниченному кругу пациентов даже в США, несмотря на несравнимо более высокий уровень развития требуемой инфраструктуры относительно прочих регионов. Формирование крайне сложной с логистической точки зрения базы данных, с одной стороны обеспечивающей учет максимального числа клинических характеристик, регистрацию результатов проспективного проведения сложнейших молекулярно-генетических исследований, а с другой – позволяющую больным динамически получать информацию о специфических генетических нарушениях, делающих опухоли потенциально чувствительными к отдельным препаратам, может позволить существенно увеличить возможности включения больных с редкими нарушениями в клинические исследования. В свою очередь, большее число больных с каждым из видов мутаций позволит значимо ускорить клиническое изучение и регистрацию наиболее эффективных из лекарственных средств.

Кроме того, в случае желания пациента, программа будет позволять выполнять последовательные биопсии на нескольких этапах клинического течения болезни: при достижении эффекта, после формирования резистентности. Практически наверняка данная опция будет доступна далеко не для всех больных, в связи с, например, полным исчезновением очагов или ухудшением состояния больного при развитии резистентности. Тем не менее, даже ограниченное число подобных больных, учитывая масштабы проекта, значительно расширит представления о механизмах эффективности и резистентности к каждому из препаратов.

Организация предклинического и клинического изучения иммунотерапии злокачественных опухолей (Cancer Immunotherapy Translational Science Network)

В XIX века иммунотерапия была идентифицирована как один из возможных эффективных методов борьбы со злокачественными новообразованиями [7]. Ранние работы Коли показали потенциальную возможность формирования противоопухолевого иммунитета за счет экспозиции организма к отдельным видам инфекционных патогенов [13]. Кроме того, достоверно зарегистрированные в клинической практике случаи спонтанных регрессов диссеминированных опухолей различного гистологического происхождения на протяжении всего этого времени постоянно «подогревали» интерес к этой области, так как не могли получить другого объяснения кроме внезапной активации иммунной системы против опухолевых клеток.

Тем не менее, в течение многих последующих десятилетий данный метод не смог привести к стабильному результату у значимого числа пациентов. Большинство работ, проведенных в прошлом веке, были направлены на формирование (дендритноклетоные вакцины) или стимулирование уже существующего (интерфероны, интерлейкины) иммунитета для реализации его противоопухолевого действия.

Существенные ограничения на возможность создания стандартизованного метода иммунотерапии накладывали несколько факторов. Во-первых, отсутствие в течение более чем 50 лет адекватной модели для изучения взаимодействия иммунитета и опухолевых клеток у лабораторных животных [10, 20]. Сложность этого механизма подтверждается ложным представлением об отсутствии иммуногенности опухолевых клеток, доминировавшим в течение длительного времени. Данный постулат был достоверно опровергнут лишь в 60-х годах прошлого столетия [3]. Во-вторых, крайняя технологическая сложность и индивидуальность каждого из продуктов (вакцина на основе дендритных клеток). Высокая стоимость производства, условия GMP, использование индивидуального клеточного материала делала невозможным идентичное повторение продуктов, полученных на предыдущих этапах исследований, что в свою очередь исключало возможность проведение широких рандомизированных исследований. Кроме того, необходимость работы с клеточными продуктами, а также отсутствие четких детерминант появление активных против опухолевых клеток клонов Т-лимфоцитов не позволяла на протяжении длительного времени стандартизировать методики их приготовления.

Несмотря на все изложенные выше сложности, в 90-х годах XX века, в частности в работах Джима Элисона – одного из основоположников и первооткрывателей механизмов взаимодействия иммунитета и опухоли, были представлены веские доказательства не только существования противоопухолевого иммунитета, но также и присутствия ингибирующего влияния опухолевых клеток на уже сформированный иммунитет. Довольно длительное изучение механизмов, тормозящих реализацию противоопухолевого действия иммунной системы, позволили идентифицировать большое число молекул, участвующих в этом процессе, как со стороны опухолевых, так и иммунокомпетентных клеток. Любопытно обратить внимание читателя на тот факт, что большинство открытых на сегодняшний момент механизмов активных при опухолевых заболеваниях являются естественными методами контроля организма за активностью иммунологических реакций. Так, фермент IDO (индоламин 2,3-диоксигеназа) является ключевым иммуносупрессивным фактором, предотвращающим активацию иммунитета матери против плода [6].

После идентификации первых подобных механизмов: взаимодействия CTLA-4 и PD-1 с лигандом PD-L1 на опухолевых, дендритных клетках и лимфоцитах были созданы лекарственные препараты, которые буквально изменили стандарты лечения злокачественных опухолей. Принципиально новый механизм действия позволил предположить отсутствие перекрестной резистентности с цитостатический и таргетной терапией, отличный от известных ранее профиль токсичности, связанный с развитием неконтролируемых воспалительных реакций в различных органах, также позволяет комбинировать новые иммунотерапевтические препараты со стандартными методами. Все сказанное выше привело к тому, что буквально за несколько лет в рамках клинических исследований была доказана эффективность ингибиторов сигнальных точек (check-point inhibitors) для более 20 нозологических форм, а для 17 к 2016 году были получены регистрационные удостоверения FDA. К сожалению, к настоящему моменту можно однозначно сказать, что первое поколение подобных препаратов, к которым относятся ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб, тремелимумаб) и PD-1\PD-L1, объединенные в одну группу, несмотря на различные точки реализации эффекта, в связи с практически идентичными клиническими результатами (ниволюмаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, а также первый отечественный ингибитор – BCD-100) позволяют добиться клинически значимого противоопухолевого эффекта не более чем у 10–20% пациентов. Только в отдельных группах частота объективных ответов превышает 50–60%, например, резистентной лимфоме Ходжкина, колоректального рака с микросателитной нестабильностью. Объяснением этому могут быть несколько: во-первых, ингибирующее влияние опухоли на иммунокомпетентные клетки не ограничивается взаимодействием PD-1 и PD-L1, а во-вторых, реализация противоопухолевого эффекта

ингибиторов контрольных точек требует не только активности механизма блокировки на опухолевых клетках, но также и присутствия активированных против опухолевых клеток Т-лимфоцитов. Можно с уверенностью сказать, что потенциал противоопухолевого действия иммунной системы изучен далеко не полностью. Для получения максимального эффекта требуется создание моделей, которые в более полной мере будут отражать реальную ситуацию взаимодействия иммунной системы и опухолевых клеток, которую мы наблюдаем у пациентов. Кроме того, для достижения максимального результата, который в случае злокачественных опухолей будет реализован в полном уничтожении опухолевых клеток, требуется создание уникальных, значительно более продуктивных, информативных технологий визуализации, генетического и протеомного анализа, а также существенная оптимизация методов обработки огромных наборов данных, получаемых при исследовании сложных биологических систем.

Отдельным фактором, который, несмотря на поистине гигантские усилия, остается пока за гранью нашего понимания, является удивительно различная клиническая эффективность. Так, например, при меланоме, у части пациентов наблюдаются длительные, находящиеся на грани критериев излечения, выраженные эффекты, в тоже время у большего числа пациентов болезнь продолжает прогрессировать на фоне проводимой иммунотерапии. Наиболее активно внедряемым маркером является экспрессия PD-L1 [11]. Селекция пациентов на основании высокой экспрессии этой молекулы позволяет существенно повысить частоту объективных эффектов [15]. В тоже время многие характеристики этого маркера, среди которых количественный, а не качественный характер анализа, динамическое изменение его значений во времени и, чаще всего, независимо от проводимых противоопухолевых мероприятий, не позволяют рассматривать его как более или менее окончательный вариант.

Таким образом, для успешного, а главное быстрого улучшения нашего понимания иммуноопосредованных механизмов взаимодействия организма и опухоли требуется максимальное объединение усилий крупных научных и клинических центров, облегчение доступа к новым данным среди участников консорциума, стандартизация протоколов создания тех или иных биологических препаратов.

Идентификация терапевтических мишеней для преодоления резистентности (Therapeutic Target Identification to Overcome Drug Resistance)

Не секрет, что для локализованных стадий уничтожение опухолевых клеток в ряде случаев может быть достигнуто с помощью локальных методов (хирургического и лучевого), эффективность которых практически не зависит от молекулярной гетерогенности удаляемого образования. В свою очередь лекарственные средства, взаимодействуя в течение определенного периода с отдельными (не всегда идентифицированными) элементами опухолевого патогенеза, должны также вызывать гибель всех злокачественных клеток тем или иным способом, что теоретически равносильно излечению. По различным причинам применение лекарственной терапии крайне редко позволяет вылечить онкологических пациентов. Сохранившиеся на фоне первичного лечения клетки продолжают эволюционировать с появлением и/или увеличением пропорции резистентных клонов, что на клиническом уровне означает прогрессирование болезни и рано или поздно приводит к гибели пациента. В этой связи, формирование междисциплинарного инициативного проекта, направленного на идентификацию чувствительных «точек» опухолевых клеток, которые в свою очередь могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов, способных предотвратить или преодолеть способность опухолевых клеток становиться нечувствительными к проводимому лечению, является высокоактуальным.

Понимание причин и времени возникновения резистентности, выявление пациентов, имеющих повышенный риск ее формирования, должно в существенной мере изменить наши подходы к лечению злокачественных неопластических процессов.

К сожалению, процесс формирования резистентности является крайне сложным [9]. При этом часть опухолей имеют черты первичной резистентности или нечувствительности к различным вариантам терапии, а другая часть может приобретать их в ходе лечения, несмотря на первичный ответ [9]. Механизмы, определяющие эти различия, изучены несмотря на большое число исследований в этом направлении недостаточно. Тем не менее, на сегодняшний момент очевидно, что формирование резистентности определяется большим числом различных факторов, некоторые из которых могут присутствовать у отдельных пациентов одновременно. Кроме того, механизмы резистентности изменяются и эволюционируют с течением времени на фоне проводимой терапии, что обеспечивает опухолевым клеткам постоянное преимущество в выживаемости.

Подобный проект в рамках инициативы Cancer Moonshot будет интегрировать молекулярный анализ образцов опухолевой ткани, полученных до и после лечения, по факту рецидива заболевания и при формировании резистентности. При этом планируется охватить максимально возможное число вариантов злокачественных опухолей и все существующие методы лечения, включая стандартную химиотерапию, лучевую терапию, таргетную и иммунотерапию.

Национальная система обмена и анализа данных анализа опухолей (A National Cancer Data Ecosystem for Sharing and Analysis)

На сегодняшний момент развитие онкологии, ее направленное на излечение движение во многом зависит от анализа крупных и различных по своей форме и сути наборов данных, производимых *in silico* и другими технологиями. Огромное количество подобных данных продуцируется ежедневно как в области предклинических исследований, так и в клинических испытаниях. На этом фоне недостаток координированной работы в области анализа получаемых данных существенно ограничивает движение онкологической науки. Скоординированный анализ идентификации и применения взаимосвязей между данными молекулярно-генетических исследований (в том числе полногеномного анализа индивидуальных образцов и модельных систем) и клиническими результатами проводимых воздействий (клинический ответ на терапию, особенности характеристик пациентов) имеют критическое значение дня разработки новых методов противоопухолевого воздействия. В этой связи нельзя не вспомнить тот факт, что наиболее яркие открытия в области таргетной терапии были получены не в результате целенаправленного поиска тех или иных нарушений, а в результате анализа клинических образцов с зарегистрированным ответом на конкретный препарат. Именно таким образом была выявлена взаимосвязь между активирующими мутациями EGFR и чувствительностью к низкомолекулярным ингибиторам этого рецептора, транслокациями ALK и ROS1 и эффективностью кризотиниба [2, 4, 19].

Другим фактором, определяющим острую необходимость облегчения доступа к медицинской и биологической информации пациентов, является широкий спектр методик, которые применяются для лечения больных с онкологическим заболевание на сегодняшний день. Зачастую лечение инициируется в одном медицинском учреждении, молекулярно-генетический анализ опухолевых образов производиться в другом, а различные методы локального воздействия, среди которых радиохирургические методы воздействия, в третьем. Кроме того, большое число клинических исследований новых препаратов, производимых в различных центрах, требуют быстрого и скоординированного обмена медицинской информацией для обеспечения максимально эффективного варианта терапии для отдельно взятого пациента.

Для достижения существенного прорыва в этой области, в рамках программы Cancer Moonshot планируется создать цельную экосистему обмена данными, что потребует не только унификации форматов баз данных на уровне in silico, но также и тщательную проработку логистики выполнения аналитических методов.

Исследования в области симптоматической терапии (Symptom Management Research)

Симптоматическая терапия является неотъемлемым элементом лечения пациентов со злокачественными опухолями. Ежегодно в США более 650 000 пациентов получают тот или иной вариант лекарственной терапии, а 470 000 проводится лучевая терапия, в том числе в комбинации с системным воздействием. К сожалению, появление симптомов заболевания, определяющих качество жизни больных, определяется не только самим заболеванием, но также и проводимыми лечебными мероприятиями. Около трети пациентов отмечают появление от одного до трех нежелательных явлений выраженной степени. Эти симптомы влияют на снижение функционального статуса и существенно снижают качество жизни пациентов, а зачастую требуют госпитализации и представляют угрозу для жизни. В свою очередь наличие подобных проявлений требуют перерывов в лечении, что может негативно отражаться на его эффективности. При этом за кадром изучения остается влияние активного контроля симптомов заболевания и нежелательных явлений лечения на продолжительность жизни пациентов. Так, в одном из исследований при не мелкоклеточном раке легкого было показано, что активная симптоматическая помощь статистически достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов с этим заболевание независимо от противоопухолевых мероприятий [21].

Активное применение методов регистрации и контроля симптомов на фоне течения злокачественного неопластического процесса позволит ускорить разработку системы симптоматической помощи для всех известных злокачественных опухолей. Такая система позволит облегчить и ускорить связь между пациентами, их семьями и специалистами по каждой отдельно взятой проблеме, а также разработать адекватные информационные ресурсы для самообразования больных. В свою очередь уменьшение страданий, связанных с проявлениями симптомов, должно однозначно положительно отразиться как на отдаленных результатах лечения, так и на качестве жизни на фоне его проведения.

Для достижения поставленной цели планируется существенно пересмотреть и переработать рекомендации по симптоматической терапии. Сформировать систему контроля за сообщением о нежелательных явлениях и их динамики на фоне проводимых мероприятий по их коррекции. Определить наиболее эффективные пути и обеспечить их внедрение в рамках системы медицинской помощи в масштабах страны.

Профилактика и раннее выявление: внедрение evidence-based подходов (Prevention and Early Detection: Implementation of Evidence-Based Approaches)

Несмотря на успехи в лечении злокачественных опухолей, которые в существенном проценте случаев позволяют вылечить пациентов, применение современных методов удаления опухолевых клеток чаще всего несет калечащий характер и представляет угрозу жизни пациента сами по себе. Кроме того, большинство из известных методов воздействия на опухоль имеют крайне высокую стоимость, что с учетом распространенности злокачественных опухолей создает значимую финансовую нагрузку на мировые системы здравоохранения. При этом уже сейчас некоторые виды злокачественных опухолей можно предотвратить. Например, полномасштабное применение разработанных и доказанных методов скрининга поможет предотвратить 90% смертей, связанных с раком шейки матки, 70% – с раком толстого кишечника и 90% – с раком легкого.

Другой проблемой в области снижения смертности от злокачественных опухолей является недостаточно широкое использование методов генетической диагностики наследственных форм опухолей. На сегодняшний момент известно более 50 генетических нарушений, имеющих наследственный характер, которые определяют повышенную вероятность развития опухолей у их носителей и являются по существу единственным известным значимым фактором риска. Важным шагом к решению этой проблемы станет формирование разветвленной системы тестирования наследственных факторов, разработка и внедрение оптимальных стратегий для более раннего выявления опухолей у носителей наследственных нарушений. Например, для синдрома Линча, у носителей которого значимо повышена вероятность возникновения рака толстой кишки и эндометрия, частота идентификации молекулярных нарушений по данным США не превышает 5%.

На настоящий момент разработаны и готовы к клиническому применению несколько вакцин против онкогенных штаммов ВПЧ, который определяет этиопатогенез практически всех опухолей шейки матки, вульвы, вагины, полового члена и орофарингеальной зоны. Тем не менее, частота вакцинирования даже на территории США не превышает 40% у девочек и 22% – у мальчиков. Сходная ситуация наблюдается и с раком толстой кишки, при котором своевременное выявление и удаление доброкачественных новообразований в ходе колоноскопии позволяет предотвратить большую часть опухолей этой локализации. При этом треть всего населения США в возрасте от 50 до 75 лет не проходит необходимый минимум скрининга.

Отдельную роль играет снижение частоты табакокурения, которое позволяет значительно снизить не только заболеваемость и смертность раком легкого, но также и сердечнососудистыми заболеваниями.

К сожалению, широкое применение высокоэффективной вакцинопрофилактики и снижение табакокурения оставляет желать лучшего. Для решения этой проблемы требуется активное изучение методов применения данных направлений. Несмотря на то, что генетические методы диагностики наследственных мутаций, ассоциированных с развитием опухолей, широкодоступны, их стоимость по-прежнему остается крайне высокой, что значительно снижает возможности их оптимального применения.

Ретроспективный анализ биообразцов больных, получивших стандартные варианты лечения (Retrospective Analysis of Biospecimens from Patients Treated with Standard of Care)

Уже на протяжении многих лет сотням тысяч пациентов по всему миру проводится стандартная терапия. У некоторых из них удается достичь значимого увеличения продолжительности жизни, а в редких случаях и излечения. Так, в качестве примера можно привести исследование N9741 при метастатическом колоректальном раке, который однозначно рассматривается сейчас как инкурабельное заболевание. Из 1508 включенных пациентов с неоперабельным раком толстой кишки, полный регресс опухолевых очагов с помощью лекарственной терапии был достигнут у 62 больных. В течение последующих 10 лет наблюдения у 10/62 пациентов прогрессирования опухолевого процесса не произошло, что позволяет считать их излеченными [8]. В тоже время у большей части наблюдается прогрессирование и гибель.

В некоторых случаях рецидив заболевания, возникший после первичного лечения, за короткое время уносит жизнь пациента. А иногда повторное использование первичных режимов после иммунотерапии больным, не ответившим на лечение ранее, позволяет добиться выраженных клинических эффектов. Что лежит в основе разной эффективности стандартной терапии к настоящему моменту не установлено. Причинами тому являются крайняя сложность определяющих патогенез опухолей молекулярных механизмов, значительная гетерогенность самого опухолевого процесса, а также разобщенность подобных случаев уникальной эффективности. Наряду с этим, в то время как разработку и внедрение новых лекарственных препаратов активно поддерживают фармацевтические компании, на изучение механизмов эффективности препаратов уже вошедших в клиническую практику выделяется значительно меньше ресурсов.

На настоящий момент причины, почему один вид лечения может иметь совершенно различные

результаты у больных с одним видом опухоли и одинаковыми клиническими характеристиками, являются загадкой. При этом очевидно, что решение этой проблемы позволит спасти большое число жизней. Тщательный и глубокий анализ архивных материалов с целью определения генетических, клеточных, иммунных и других событий, которые определяют эффект от лечения у одних пациентов и резистентность у других позволит создать субклассификацию опухолей на молекулярном уровне. Кроме того, данный подход поможет идентифицировать пациентов, оптимальным лечением для которых является стандартная лечебная тактика, и других – требующих для достижения аналогичного результата применения новых или дополнительных методов. Также нельзя в этой связи не обратить внимания на проблемы перелечивания – выделение подгруппы, не требующей дополнительных лекарственных воздействий после радикального хирургического лечения, избавит их от ненужной токсичности, а систему здравоохранения от избыточных затрат.

Фузионные онкопротеины при злокачественных опухолях у детей (Fusion Oncoproteins in Childhood Cancers)

Несмотря на существенные успехи в педиатрической онкологии, злокачественные опухоли остаются одной из основных причин смерти у детей. Существенный отпечаток также накладывает непосредственная и отсроченная токсичность проведенного лечения. Для детских опухолей характерно наличие специфических генетических нарушений – транслокаций. Наличие этих нарушений часто определяет клинические особенности конкретного опухолевого процесса (например, EWS-FL1 при саркоме Юинга, PAX-FOXO при альвеолярной рабдомиосаркоме, C11orf95-RELA при супратенториальной эпендимоме). Эти транслокации приводят к формированию, так называемых фузионных белков, которые становятся онкогенными. Фузионные белки широко известны как драйверные нарушения при отдельных опухолях с низким числом прочих соматических мутаций. Поэтому они представляют крайне перспективную мишень для потенциального терапевтического воздействия.

Недавние исследования показали, что многие фузионные белки реализуют свою функцию через дерегуляцию белковых комплексов, которые контролируют экспрессию других генов или статус хроматина. К сожалению, более глубокое изучение фузионных белков, необходимое для создания эффективных лекарственных препаратов крайне затруднено. Во-первых, число предклинических моделей детских опухолей существенно ограниченно. А во-вторых, крайне недостаточно систематических данных о молекулярных и эпигенетических характеристиках данных новообразований.

Несмотря на то, что отдельные исследовательские группы активно изучают фузионные белки как мишени для противоопухолевой терапии, очевидно, что идентификация ключевых взаимосвязей требует более широкого и системного подхода к созданию клеточных моделей, сбору, анализу и хранению данных о получавших лечение пациентах. Кроме прочего, детские опухоли относятся к редким опухолям, что, вне всякого сомнения, на этапе перехода от биологического анализа к попытками терапевтического воздействия потребует высоко динамичной и организованной системы клинического исследования эффективности.

В рамках программы Cancer Moonshot планируется разработать полноценную коллекцию генетически охарактеризованных клеточных линий, мышиных моделей и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток с наличием фузионных белков, которые на настоящий момент отсутствуют. Расширить и углубить понимание механизмов, через которые фузионные белки реализуют свою патологическую функцию. Определить ключевые уязвимые точки опухолей, индуцированных появлением фузионных белков, за счет функционального геномного скрининга и создания карт ключевых функционально активных доменов для каждого фузионного онкопротеина. Разработать новые низкомолекулярные препараты для исследования и определения эффективности на мышиных моделях.

Формирование атласов опухолей человека (Generation of Human Tumor Atlases)

Целью этого этапа является формирование атласов детских и взрослых опухолей путем документирования генетических нарушений и молекулярных каскадов, а также клеточных взаимодействий, которые определяют формирование и развитие опухолей от предопухолевых очагов до первичных опухолей, метастастазирования и приобретения резистентности. Данные атласы должны включать различные популяции больных и интегрировать новые и уже существующие наборы данных для всестороннего описания молекулярных, клеточных и физиологических событий, ассоциированных с отдельными опухолевыми клетками, опухолевыми очагами в целом, первичной ткани и очагами метастазирования. Создание точных карт динамической архитектоники отдельных опухолей во времени позволит значительно лучше понять эволюцию опухолей, а также механизмы сложнейших взаимодействий с нормальными клетками, лекарственными препаратами и иммунокомпетентными клетками организма. Формирование подобных атласов потребует тщательной работы междисциплинарной команды по сбору последовательных образцов из первичной

опухоли и метастазов, аннотации клинической информации.

Надо сказать, что данное направление является продолжением уже инициированной работы в рамках TCGA (Tumor Cancer Genome Atlas). В рамках этого проекта были получены принципиальные данные о классификации опухолей различного происхождения, новых молекулярных нарушений, воздействие на которые может привести к выраженному противоопухолевому эффекту [1, 5, 17]. Так, были проанализированы опухоли эндометрия, желудка, легкого, головы и шеи и многие другие.

Разработка новых технологий определения рака (Development of New Enabling Cancer Technologies)

Формирование инновационных технологий в области визуализации, инструментальных методов диагностики (многомерная визуализация на клеточном уровне, молекулярно-генетические технологии и методы микродозовой внутриопухолевой доставки), биологических моделей (на основании первичных клеточных культур пациентов, гуманизированных мышиных моделей), компьютерных платформ, которые позволят объединить молекулярную, клеточную, тканевую структуру и клиническую информацию об опухоли. Тестирование отдельных потенциально эффективных препаратов на ранних этапах клинического изучения обычно проводится на клеточных линиях или генетически модифицированных мышиных моделях, которые фокусируются на отдельных или узких опухолеассоциированных мутациях. Несмотря на то, что эти модели имеют большое значение для изучения биологических механизмов, они малоприменимы для реальной практики. В связи с этим, создание 3-D моделей, отражающих оригинальную архитектонику и сложность молекулярной структуры первичной ткани, по мнению экспертов, представляется наиболее перспективным.

Заключение

Все сказанное выше определяет основные направления для изменения ситуации в онкологии. Несмотря на громкие заявления и амбициозность ожидаемых результатов, оценить программу иначе как крайне положительно нельзя. Вне всякого сомнения, серьезные усилия, в том числе на государственном уровне, направленные на максимально возможное объединение усилий крупных научных учреждений, должны привести к значительным результатам. Кроме того, даже если проблему рака не удастся решить в отведенные сроки, подобные проекты внесут колоссальный вклад в наши представления о биологии опухолевого роста, позволят вооружить онкологов новыми высокоэффективными методами лечения и послужат неоценимой школой для молодых ученых и врачей.

Список литературы

1. *Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. // Nature. – 2014. – Vol. 513(7517). P. 202–209.

2. *Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H., Katayama R., Lovly C.M., McDonald N.T., Massion P.P., Siwak-Tapp C., Gonzalez A., Fang R., Mark E.J., Batten J.M., Chen H., Wilner K.D., Kwak E.L., Clark J.W., Carbone D.P., Ji H., Engelman J.A., Mino-Kenudson M., Pao W., Iafrate A.J.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30(8). P. 863–870.

3. *Burnet M.* Cancer; a biological approach. I. The processes of control. // Br Med J. – 1957. – Vol. 1(5022). P. 779–786.

4. *Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Fox S.B., Riely G.J., Solomon B., Ou S.H., Kim D.W., Salgia R., Fidias P., Engelman J.A., Gandhi L., Janne P.A., Costa D.B., Shapiro G.I., Lorusso P., Ruffner K., Stephenson P., Tang Y., Wilner K., Clark J.W., Shaw A.T.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13(10). P. 1011–1019.

5. *Cerami E., Demir E., Schultz N., Taylor B.S., Sander C.* Automated network analysis identifies core pathways in glioblastoma. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(2). P. e8918.

6. *Chen W.* IDO: more than an enzyme. // Nat Immunol. – 2011. – Vol. 12(9). P. 809–811.

7. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. // Science. – 2013. – Vol. 342(6165). P. 1432–1433.

8. *Goldberg R.M.* N9741: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. // Clin Colorectal Cancer. – 2002. – Vol. 2. P. 81.

9. *Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N.* Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. // Adv Exp Med Biol. – 2007. – Vol. 608. P. 1–22.

10. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice. // Immunol Today. – 1983. – Vol. 4(3). P. 84–87.

11. *Johnson D.B., Peng C., Sosman J.A.* Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. // Ther Adv Med Oncol. – 2015. – Vol. 7(2). P. 97–106.

12. *Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350(21). P. 2129–2139.

13. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. // Iowa Orthop J. – 2006. – Vol. 26. P. 154–158.

14. *McGranahan N., Swanton C.* Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. // Cell. – 2017. – Vol. 168(4). P. 613–628.

15. *Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leiby M.A., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Rangwala R., Brahmer J.R.,* KEYNOTE-024 I. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375(19). P. 1823–1833.

16. *Rolfo C., Giovannetti E., Hong D.S., Bivona T., Raez L.E., Bronte G., Buffoni L., Reguart N., Santos E.S., Germonpre P., Taron M., Passiglia F., Van Meerbeeck J.P., Russo A., Peeters M., Gil-Bazo I., Pauwels P., Rosell R.* Novel therapeutic strategies for patients with NSCLC that do not respond to treatment with EGFR inhibitors. // Cancer Treat Rev. – 2014. – Vol. 40(8). P. 990–1004.

17. *Rooney M., Devarakonda S., Govindan R.* Genomics of squamous cell lung cancer. // Oncologist. – 2013. – Vol. 18(6). P. 707–716.

18. *Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T., Geater S.L., Orlov S., Tsai C.M., Boyer M., Su W.C., Bennouna J., Kato T., Gorbunova V., Lee K.H., Shah R., Massey D., Zazulina V., Shahidi M., Schuler M.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31(27). P. 3327–3334.

19. *Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J., Camidge D.R., Solomon B.J., Salgia R., Riely G.J., Varella-Garcia M., Shapiro G.I., Costa D.B., Doebele R.C., Le L.P., Zheng Z., Tan W., Stephenson P., Shreeve S.M., Tye L.M., Christensen J.G., Wilner K.D., Clark J.W., Iafrate A.J.* Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 372(7). P. 683–684.

20. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. // Science. – 1974. – Vol. 183(4124). P. 534–536.

21. *Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A., Gallagher E.R., Admane S., Jackson V.A., Dahlin C.M., Blinderman C.D., Jacobsen J., Pirl W.F., Billings J.A., Lynch T.J.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363(8). P. 733–742.

References

1. *McGranahan N., Swanton C.* Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. Cell. 2017; 168: 613-628. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.018. PMID: 28187284.

2. *Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004; 350: 2129-2139. doi: 10.1056/NEJMoa040938. PMID: 15118073.

3. *Rolfo C., Giovannetti E., Hong D.S. et al.* Novel therapeutic strategies for patients with NSCLC that do not respond to treatment with EGFR inhibitors. Cancer Treat Rev. 2014; 40: 990-1004. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.05.009. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24953979.

4. *Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013; 31: 3327-3334.

5. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013; 342: 1432-1433. doi: 10.1126/science.342.6165.1432. PMID: 24357284.

6. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. Iowa Orthop J. 2006; 26: 154-158. PMID: 16789469.

7. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. Science. 1974; 183: 534-536.

8. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice. Immunol Today. 1983; 4: 84-87. doi: 10.1016/0167-5699(83)90125-1. PMID: 25291286.

9. *Burnet M.* Cancer; a biological approach. I. The processes of control. Br Med J. 1957; 1: 779-786. PMID: 13404306.

10. *Chen W.* IDO: more than an enzyme. Nat Immunol. 2011; 12: 809-811.

11. *Johnson D.B., Peng C., Sosman J.A.* Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol. 2015; 7: 97-106. doi: 10.1177/1758834014567469. PMID: 25755682.

12. *Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 1823-1833.

13. *Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N.* Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Adv Exp Med Biol. 2007; 608: 1-22. PMID: 17993229.

14. *Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H. et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012; 30: 863-870.

15. *Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L. et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012; 13: 1011-1019. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22954507.

16. *Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J. et al.* Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2014; 372: 683-684.

17. *Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363: 733-742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678. PMID: 20818875.

18. *Goldberg R.M.* N9741: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2002; 2: 81.

19. *Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014; 513: 202-209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317.

20. *Cerami E., Demir E., Schultz N., Taylor B.S., Sander C.* Automated network analysis identifies core pathways in glioblastoma. PLoS One. 2010; 5: e8918. doi: 10.1371/journal.pone.0008918. PMID: 20169195.

21. *Rooney M., Devarakonda S., Govindan R.* Genomics of squamous cell lung cancer. Oncologist. 2013; 18: 707-716. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0063. Epub 2013 May 31. PMID: 23728941.

© Д.Е. Мацко и др., 2017
УДК 616.8-006
ББК 55.621.5

[1] Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

[2] РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

[3] НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

[5] Медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия)

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Д.Е. Мацко[1,2,4,5], М.В. Мацко[1,2,4,5], Е.Н. Имянитов[1,3,4,]

NEUROONCOLOGY

Д.Е. Мацко[1,2,4,5]
Профессор, доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
РНХИ им. проф. АЛ. Поленова – филиал СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Медико-социальный институт,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
Тел.: 8 (812) 573-91-87. E-mail: d.matsko@mail.ru.

М.В. Мацко[1,2,4,5]
Кандидат медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
РНХИ им. проф. АЛ. Поленова – филиал СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Медико-социальный институт,
191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12.
Тел.: 8 (812) 272-98-79. E-mail: marinamatsko@mail.ru.

Е.Н. Имянитов[1,3,4]
Профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
Санкт-Петербургский государственный университет,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
Тел.: 8 (812) 439-95-55. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

D.E. Matsko[1,2,4,5]
Professor, Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
Polenov Russian Scienific Research Institute of Neurosurgery (the branch of Federal Almazov NWMRC),
Saint Petersburg State University,
St. Petersburg Medico-Social Institute,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68A, Lit A.
Phone: 8 (812) 573-91-87. E-mail: d.matsko@mail.ru.

M.V. Matsko[1,2,4,5]
Candidate of Medicine,
Polenov Russian Scienific Research Institute of Neurosurgery (the branch of Federal Almazov NWMRC),
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
Saint Petersburg State University,
St. Petersburg Medico-Social Institute,
191014, Russia, St. Petersburg, Mayakovskaya St., 12.
Phone: 8 (812) 272-98-79. E-mail: marinamatsko@mail.ru.

E.N. Imyanitov[1,3,4]
Professor, Doctor of Medicine,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
Saint Petersburg State University,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68A, Lit A.
Phone: 8 (812) 439-95-55. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Приведены авторский перевод новой (2016) классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы с рассмотрением ее принципиальных особенностей и новых нозологических единиц, сведения о степени злокачественности наиболее часто встречающихся новообразований этой локализации, некоторые собственные данные в свете новой классификации, новейшие разработки в области нейроонкологии, не вошедшие в классификацию.

Ключевые слова: *классификация опухолей ЦНС, степень злокачественности опухолей ЦНС, молекулярная генетика, мутации в гене IDH1/2, ко-делеция 1p19q, нейроонкология.*

We present our own translation of a new (2016) WHO classification of tumors of the central nervous system with consideration of its basic features and new disease entities, information about the degree of malignancy of the most common tumors of this localization, some personal data in the light of the new classification and the latest developments in the field of neurooncology not included the classification.

Keywords: *classification of CNS tumors, the degree of malignancy of the central nervous system tumors, molecular genetics, mutations in the gene IDH1/2, the co-deletion 1p19q, neurooncology.*

Важнейшим событием 2016 года в нейроонкологии, равно как и в нейрохирургии и нейроморфологии, явился выход новой «Классификации опухолей центральной нервной системы» ВОЗ (рис. 1) [1] с одновременной публикацией обоснования тех изменений, которые в ней появились [2]. Выход каждой новой «голубой книги» ВОЗ – событие мирового значения в медицине, однако на сей раз оно стало поистине революционным. Впервые в основу классификации положено не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная аберрация, причем в обязательном порядке.

Прежде чем перейти к анализу классификации, приводим ее перевод.

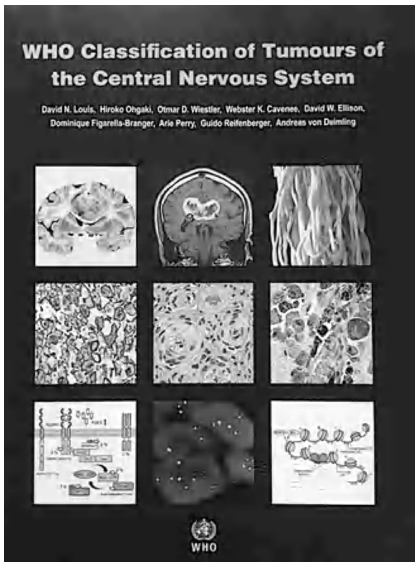


Рис. 1. *Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г.*

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ (2016)

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли

Диффузная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9400/3
Гемистоцитарная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9411/3
Диффузная астроцитома, без мутаций в гене IDH	*9400/3*
Диффузная астроцитома, БДУ	9400/3
Анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH	9401/3
Анапластическая астроцитома, без мутаций в гене IDH	*9401/3*
Анапластическая астроцитома, БДУ	9401/3
Глиобластома, без мутаций в гене IDH	9440/3

Гигантоклеточная глиобластома	9440/3
Глиосаркома	9442/3
Эпителиоидная глиобластома	*9440/3*
Глиобластома, с мутацией в гене IDH	9445/3*
Глиобластома, БДУ	9440/3
Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)	9385/3*
Олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	9450/3
Олигодендроглиома, БДУ	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q	9451/3
Анапластическая олигодендроглиома, БДУ	*9451/3*
Олигоастроцитома, БДУ	*9382/3*
Анапластическая олигоастроцитома, БДУ	*9382/3*
Другие астроцитарные опухоли	
Пилоцитарная астроцитома	9421/1
Пиломиксоидная астроцитома	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Эпендимарные опухоли	
Субэпендимома	9383/1
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1
Эпендимома	9391/3
Папиллярная эпендимома	9393/3
Светлоклеточная эпендимома	9391/3
Таницитарная эпендимома	9391/3
Эпендимома, с химерой *RELA* (RELA fusion-positive)	9396/3*
Анапластическая эпендимома	9392/3
Другие глиомы	
Хордоидная глиома III желудочка	9444/1
Ангиоцентрическая глиома	9431/1
Астробластома	9430/3
Опухоли сосудистого сплетения	
Папиллома сосудистого сплетения	9390/0
Атипическая папиллома сосудистого сплетения	9390/1
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3
Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0
Ганглиоцитома	9492/0
Ганглиоглиома	9505/1
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта – Дюкло)	9493/0
Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей	9412/1
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	9509/1
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	
Центральная нейроцитома	9506/1
Внежелудочковая нейроцитома	9506/1
Липонейроцитома мозжечка	9506/1
Параганглиома	8693/1
Опухоли пинеальной области	
Пинеоцитома	9361/1

Паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки	9362/3
Пинеобластома	9362/3
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластомы, определяемые генетически	
Медуллобластома, с активацией сигнального каскадаWNT	9475/3*
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене *TP53*	9476/3*
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH без мутаций в гене *TP53*	9471/3
Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3*
Медуллобластома, группа 3	
Медуллобластома, группа 4	
Медуллобластомы, определяемые гистологически	
Медуллобластома, классическая	9470/3
Медуллобластома, десмопластическая/нодулярная	9471/3
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3
Медуллобластома, крупноклеточная/анапластическая	9474/3
Медуллобластома, БДУ	9470/3
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC	9478/3*
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ	*9478/3*
Медуллоэпителиома	9501/3
Нейробластома ЦНС	9500/3
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3
Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ	9473/3
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3
Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами	*9508/3*
Опухоли черепных и спинальных нервов	
Шваннома	9560/0
Клеточная шваннома	9560/0
Плексиформная шваннома	9560/0
Меланоцитарная шваннома	9560/1
Нейрофиброма	9540/0
Атипичная нейрофиброма	9540/0
Плексиформная нейрофиброма	9550/0
Периневриома	9571/0
Гибридные опухоли оболочек нерва	
Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (ЗОПН)	9540/3
Эпителиоидная ЗОПН	9540/3
ЗОПН с периневральной дифференцировкой	9540/3
Менингиомы	
Менингиома	9530/0
Менинготелиальная менингиома	9531/0
Фиброзная менингиома	9532/0
Переходная менингиома	9537/0
Псаммоматозная менингиома	9533/0
Ангиоматозная менингиома	9534/0
Микрокистозная менингиома	9530/0
Секреторная менингиома	9530/0
Менингиома с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией	9530/0
Метапластическая менингиома	9530/0
Хордоидная менингиома	9538/1
Светлоклеточная менингиома	9538/1
Атипическая менингиома	9539/1
Папиллярная менингиома	9538/3

Рабдоидная менингиома	9538/3
Анапластическая (злокачественная) менингиома	9530/3
Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли	
Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитома**	
Степень злокачественности (Grade) 1	8815/0
Степень злокачественности (Grade) 2	8815/1
Степень злокачественности (Grade) 3	8815/3
Гемангиобластома	9161/1
Гемангиома	9120/0
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Ангиосаркома	9120/3
Саркома Капоши	9140/3
Саркома Юинга/ПНЭО	9364/3
Липома	8850/0
Ангиолипома	8861/0
Гибернома	8880/0
Липосаркома	8850/3
Фиброматоз десмоидного типа	8821/1
Миофибробластома	8825/0
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома	8830/0
Фибросаркома	8810/3
Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома	8802/3
Лейомиома	8890/0
Лейомиосаркома	8890/3
Рабдомиома	8900/0
Рабдомиосаркома	8900/3
Хондрома	9220/0
Хондросаркома	9220/3
Остеома	9180/0
Остеохондрома	9210/0
Остеосаркома	9180/3
Меланоцитарные опухоли	
Оболочечный меланоцитоз	8728/0
Оболочечная меланоцитома	8728/1
Оболочечная меланома	8720/3
Оболочечный меланоматоз	8728/3
Лимфомы	
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС	9680/3
Лимфомы ЦНС, ассоциированные с иммунодефицитом	
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома при СПИДе	
EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, БДУ	
Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	9712/3
В-клеточные лимфомы ЦНС низкой степени злокачественности	
Т-клеточные и NK/T-клеточные лимфомы ЦНС	
Анапластическая крупноклеточная, ALK-позитивная лимфома	9714/3
Анапластическая крупноклеточная, ALK-негативная лимфома	9702/3
MALT-лимфома твердой мозговой оболочки	9699/3
Гистиоцитарные опухоли	
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	9751/3
Болезнь Эрдгейма-Честера	9750/1

Болезнь Розаи-Дорфмана	
Ювенильная ксантогранулома	
Гистиоцитарная саркома	9755/3
Герминогенные опухоли	
Герминома	9064/3
Эмбриональный рак	9070/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Хорионкарцинома	9100/3
Тератома	9080/1
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3
Опухоли области турецкого седла	
Краниофарингиома	9350/1
Адамантиномоподобная краниофарингиома	9351/1
Папиллярная краниофарингиома	9352/1
Гранулоклеточная опухоль области турецкого седла	9582/0
Питуицитома	9432/1
Веретеноклеточная онкоцитома	8290/0

Метастатические опухоли

Морфологические коды взяты из Международной Классификации Онкологических заболеваний (ICD-O). Поведение опухоли закодировано как:

/0 для доброкачественных опухолей;

/1 для пограничных или с неясным поведением;

/2 для раков in situ и интраэпителиальной неоплазии III степени злокачественности;

/3 для злокачественных опухолей.

* Эти новые коды были одобрены Комитетом IARC/WHO ICD-O.

** Степень злокачественности указана в соответствии с классификацией опухолей мягких тканей и костей, ВОЗ, 2013.

Как видно, в настоящей классификации впервые использована новая концепция формулировки диагноза опухолей ЦНС в молекулярную эру. Конкретно это было реализовано принципиальными изменениями в глиомах с введением в классификацию генетически определяемых форм. Отныне существенно изменилась схема постановки диагноза тех или иных глиом (рис. 2).

То же самое в той или иной форме коснулось медуллобластом и других эмбриональных опухолей (с ликвидацией термина/понятия «примитивная нейроэктодермальная опухоль – ПНЭО»).

Как эти нововведения реализуются в отношении прогноза заболевания? Ниже приведены ответы на этот вопрос (в скобках указаны способы определения аберраций – ИГХ – иммуногистохимический метод, ПЦР – полимеразная цепная реакция, FISH – флюоресцентная гибридизация in situ):

1. Диффузная (GII) и анапластическая астроцитома (GIII) – **мутация в гене IDH** (ИГХ, ПЦР) – **позитивный прогноз**;

2. Олигодендроглиома GII/GIII – **мутация в гене IDH, ко-делеция 1p 19q** (ИГХ, ПЦР) – **позитивный прогноз**;

3. Глиобластома (GIV) – **мутация в гене IDH** (ИГХ, ПЦР) – **позитивный прогноз**;

4. **Диффузная** глиома средней линии (GIV) – **с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)** (50–80% в зависимости от локализации) (ИГХ) – **негативный прогноз**;

5. Эпендимома (GII/GIII) – **с химерой RELA (RELA-fusion-positive)** (70% у детей) (L1CAM – ИГХ, ПЦР, FISH) – **негативный прогноз**;

6. Медуллобластома (GIV) – **с активацией сигнального каскада WNT** (10%) (ИГХ) – **позитивный прогноз; с активацией сигнального каскада SHH** (30%) (ПРЦ) – **негативный прогноз**;

7. Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (GIV) – **с повреждением гена C19MC** (95%) (FISH) – **негативный прогноз**.

Как видно из этого перечня и из собственно классификации, наиболее значимыми в группе глиом являются наличие/отсутствие мутации в гене IDH и ко-делеции 1p19q. Мы исследовали эти показатели, начиная с 2008 г.

Результаты приведены в табл. 1 и табл. 2.

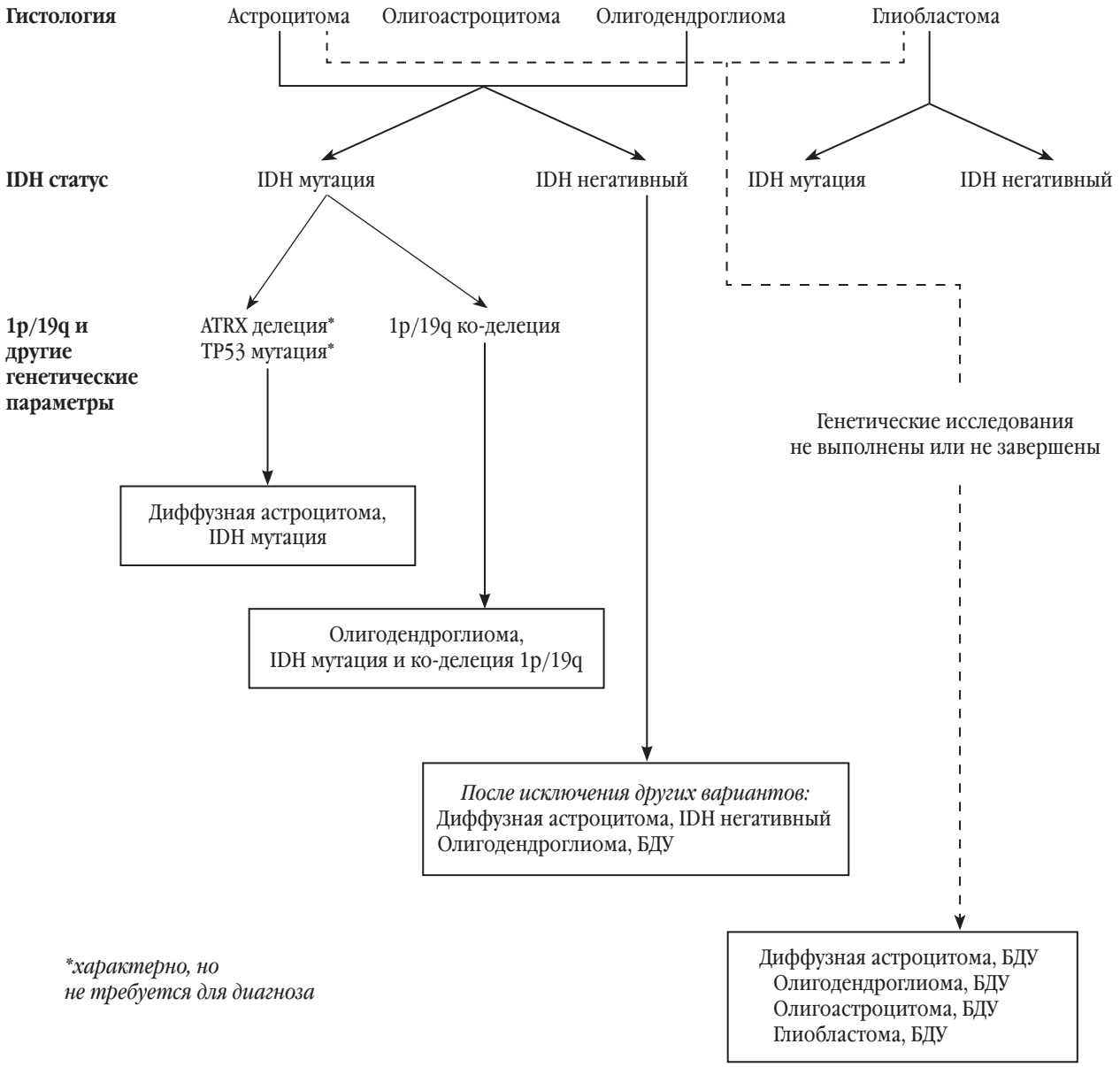


Рис. 2. *Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) [1].*

Таблица 1. ***Частота встречаемости мутации в гене IDH в нейроэпителиальных опухолях***

	IDH wt	IDH mut	Всего
Диффузная астроцитома (GII)	7	13 (65%)	20
Гемистоцитарная астроцитома (GII)	3	9 (75%)	12
Олигодендроглиома (GII)	0	3 (100%)	3
Олигоастроцитома (GII)	0	2 (100%)	2
Анапластическая астроцитома (GIII)	13	20 (61%)	33
Анапластическая олигодендроглиома (GIII)	0	6 (100%)	6
Анапластическая олигоастроцитома (GIII)	2	4 (66%)	6
Анапластическая ганглиоглиома (GIII)	12	7 (37%)	19
Первичная глиобластома/глиосаркома (GIV)	80	4 (5%)	84
Эмбриональная опухоль (GIV)	11	7 (39%)	18
Всего	128	75	203

Таблица 2. ***Частота встречаемости ко-делеции 1p19q в нейроэпителиальных опухолях***

	1p19q +	1p19q -	Всего
Диффузная астроцитома (GII)	2 (13%)	13	15
Гемистоцитарная астроцитома (GII)	2 (17%)	10	12
Олигодендроглиома (GII)	2 (67%)	1	3
Олигоастроцитома (GII)	1 (100%)	0	1
Анапластическая астроцитома (GIII)	6 (26%)	17	23
Анапластическая олигодендроглиома (GIII)	4 (80%)	1	5
Анапластическая олигоастроцитома (GIII)	6 (86%)	1	7
Анапластическая ганглиоглиома (GIII)	3 (20%)	12	15
Первичная глиобластома/глиосаркома (GIV)	1 (1.6%)	64	65
Эмбриональная опухоль (GIV)	0 (0%)	13	13
Всего	27	132	159

Кроме ПНЭО, в новой классификации перестали существовать: глиоматоз мозга, протоплазматическая и фибриллярная астроцитомы (объединены в группу диффузных астроцитом) и клеточно-отростчатая (классическая) эпендимома, которая стала просто эпендимомой. Эпендимобластома и эмбриональная опухоль с обильным нейропилем и истинными розетками (нововведение предыдущей классификации), равно как и медуллоэпителиома оказались поглощены новой нозологической единицей (см. ниже).

Вместе с этим, как и следовало ожидать, появились новые морфо-молекулярные нозологические единицы, варианты и паттерны[1]: диффузные глиомы разной степени злокачественности с мутацией в гене IDH и без мутаций, диффузная глиома средней линии с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A), эмбриональная опухоль с многослойными розетками и с повреждением гена C19MC, эпендимома с химерой *RELA* (RELA fusion-positive), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома и эпителиодная глиобластома. Среди опухолей краниоспинальных нервов (и периферических) появились т. н. гибридные опухоли из оболочек нервов.

Рассмотрим эти нововведения с точки зрения микроскопической диагностики.

Так, диффузные глиомы (астроцитарные и олигодендроглиальные разной степени злокачественности) с/без мутаций в гене IDH морфологически неотличимы друг от друга и поэтому судить о них с точки зрения прогноза без молекулярно-генетического исследования невозможно. В связи с этим сохраненный

[1] Па́ттерн (англ. *pattern* – образец, шаблон; форма, модель; схема, диаграмма) – схема-образ, действующая как посредствующее представление, или чувственное понятие, благодаря которому в режиме одновременности восприятия и мышления выявляются закономерности, как они существуют в природе и обществе.

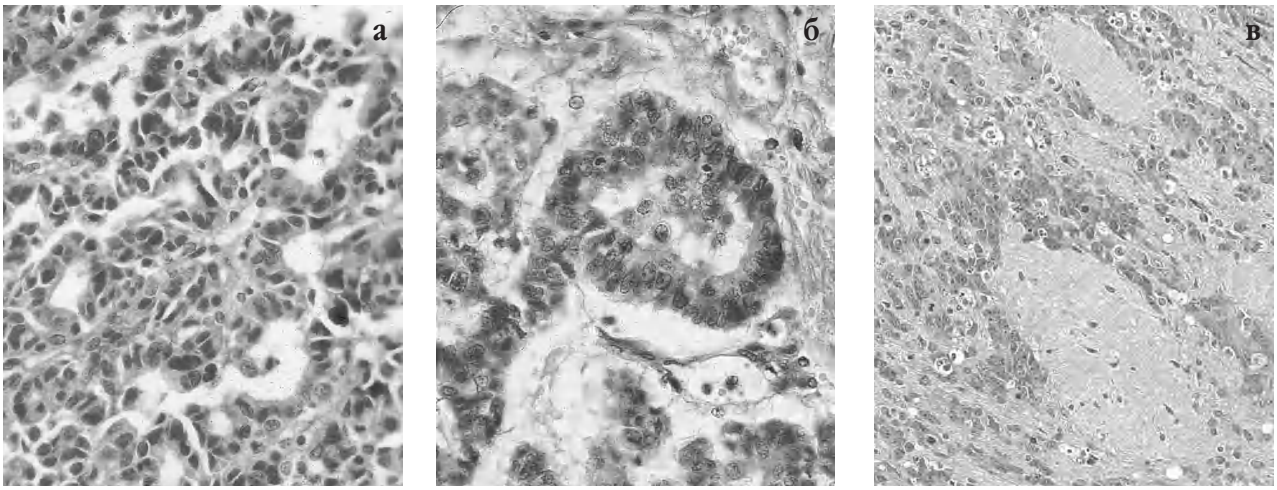


Рис. 3. *Эмбриональная опухоль с многослойными розетками и с повреждением гена C19MC. а – бывшая т.н. эпендимобластома; б – бывшая т.н. медуллоэпителиома (а, б заимствованы из издания: Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы: гистологическое строение. – СПб.: РНХИ, 1998. – С. 71, 74); в – общий вид опухоли, симулирующий т.н. «эмбриональную опухоль с выраженным нейропилем и истинными розетками» – препарат А.Г. Коршунова*

в классификации вариант диагноза «астроцитома, олигодендроглиома, глиобластома БДУ» является ущербным, диагнозом от безвыходности из-за недообследования больного по тем или иным причинам (как правило, из-за отсутствия надлежащей материально-технической базы).

Диффузная глиома средней линии с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A) под микроскопом неотличима от обычной астроцитомы. Однако здесь есть подвох: опухоль с упомянутой мутацией относится к grade IV, а «картинка», в том числе с низким уровнем экспрессии Ki-67, может выглядеть как диффузная (grade II) или анапластическая (grade III) астроцитомы со всеми вытекающими последствиями. Вывод – любая глиома стволовых отделов мозга должна быть подвергнута молекулярно-генетическому исследованию во избежание существенных ошибок.

Эмбриональная опухоль с многослойными розетками и с повреждением гена C19MC – принципиально новая нозологическая единица, которая, как указывалось выше «поглотила» сразу три опухоли: эпендимобластому, медуллоэпителиому и эмбриональную опухоль с обильным нейропилем и истинными розетками (эта последняя занимала особое место в классификации всего 9 лет) (рис. 3). При этом, по недоразумению, медуллоэпителиома еще и прописана отдельной строкой среди эмбриональных опухолей. Кажущаяся внешняя морфологическая разнородность этой опухоли легко компенсируется при молекулярно-генетическом исследовании, указывая на общность фенотипически различных образований. Приоритет в формировании этой нозологии принадлежит нашему бывшему соотечественнику А.Г. Коршунову (A.G. Korshunov) [3].

Эпендимома с химерой *RELA* (RELA fusion-positive) морфологически неотличима от классических супратенториальных эпендимом, но выделяется в отдельную форму, т.к. предположительно (окончательное решение вопроса возможно по мере накопления материала), прогноз при ней несколько хуже, чем у аналогов без соответствующих молекулярных изменений. Может определяться иммуногистохимически (экспрессия L1CAM). Имеет две степени злокачественности – grade II и III. Настоящий вариант эпендимом был также открыт при участии А. Г. Коршунова [4].

Диффузная лептоменингеальная глионерональная опухоль – редкое новообразование, чаще встречающееся у детей и подростков и характеризующееся диффузным утолщением мягкой мозговой оболочки за счет разрастания олигодендроглиоподобных клеток, экспрессирующих OLIG2 и S-100, в то время как окрашивание GFAP и Syn носит непостоянный характер. В отношении grade на сегодняшний день единого мнения нет.

Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома – более злокачественный аналог плеоморфной ксантоастроцитомы grade II. Диагностируется при наличии более 5 митозов на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа. Расценивается как grade III.

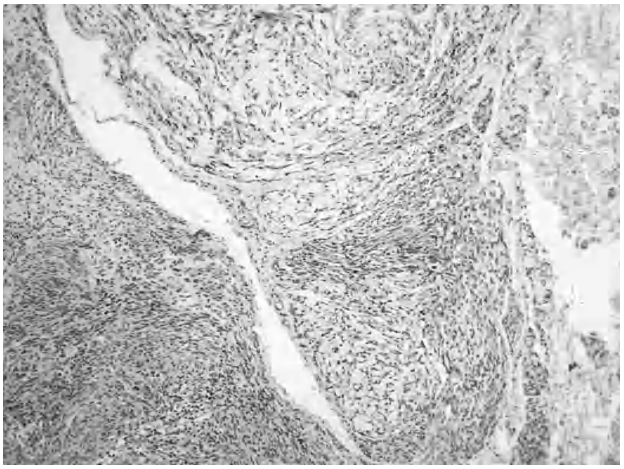


Рис. 4. *Гибридная опухоль. Сочетание шванномы и периневриомы. Препарат К.В. Шелиховой*

Эпителиодная глиобластома – новый подтип глиобластом, характеризующийся разрастанием клеток с эпителиоидными, рабдоидными и/или гемистоцитарными чертами. Опухоль характерна для детей и лиц молодого возраста. Около половины всех случаев имеют BRAFV600E мутацию.

Гибридные опухоли из оболочек нервов представляют собой доброкачественные новообразования, в которых сочетаются в разных комбинациях шванномы, периневриомы и нейрофибромы (рис. 4). Среди отечественных исследователей в разработке этой группы опухолей необходимо отметить К.В. Шелихову [5].

К новым паттернам отнесены примитивный нейрональный компонент (по сути – редуцированная или смешанная «бывшая» ПНЭО) в глиобластомах и мультинодулярность с вакуолизацией как признаки для ганглиозоклеточных опухолей.

Чрезвычайно важным является введение фактора инвазии опухоли в вещество мозга как критерия для диагностики атипической менингиомы.

И, наконец, нейропатологи согласились с общими онкоморфологами в отношении солитарной фиброзной опухоли и гемангиоперицитомы как одной формы.

В связи с появлением новых нозологических единиц в классификации несколько изменился список новообразований с разной степенью злокачественности.

Темп, который взяли зарубежные коллеги в изучении молекулярных особенностей опухолей центральной нервной системы в последнее десятилетие, впечатляет. Так, не успела рассматриваемая классификация уйти «в набор», как уже появились работы, меняющие представление об эмбриональных опухолях [6], дана молекулярная характеристика астробластом [7], а А.Г. Коршунов в личной беседе с авторами настоящего

СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС (ВОЗ, 2016)

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	
Диффузная астроцитома, с мутацией в гене IDH	II
Анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH	III
Глиобластома, без мутаций в гене IDH	IV
Глиобластома, с мутацией в гене IDH	IV
Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)	IV
Олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	II
Анапластическая олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	III
Другие астроцитарные опухоли	
Пилоцитарная астроцитома	I
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	I
Плеоморфная ксантоастроцитома	II
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	III
Эпендимарные опухоли	
Субэпендимома	I
Миксопапиллярная эпендимома	I
Эпендимома	II
Эпендимома, с химерой *RELA* (RELA fusion-positive)	II или III
Анапластическая эпендимома	III
Другие глиомы	
Ангиоцентрическая глиома	I
Хордоидная глиома III желудочка	II
Опухоли сосудистого сплетения	
Папиллома сосудистого сплетения	I
Атипическая папиллома сосудистого сплетения	II
Карцинома сосудистого сплетения	III
Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	I
Ганглиоцитома	I
Ганглиоглиома	I
Анапластическая ганглиоглиома	III
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта – Дюкло)	I
Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей	I
Папиллярная глионейрональная опухоль	I
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	I
Центральная нейроцитома	II
Внежелудочковая нейроцитома	II
Липонейроцитома мозжечка	II
Опухоли пинеальной области	
Пинеоцитома	I
Паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки	II или III
Пинеобластома	IV
Папиллярная опухоль пинеальной области	II или III
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома (все подтипы)	IV
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC	IV
Медуллоэпителиома	IV

Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ	IV
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	IV
Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами	IV
Опухоли черепных и спинальных нервов	
Шваннома	I
Нейрофиброма	I
Периневриома	I
Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (ЗОПН)	II, III или IV
Менингиомы	
Менингиома	I
Атипическая менингиома	II
Анапластическая (злокачественная) менингиома	III
Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли	
Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитома	I, II или III
Гемангиобластома	I
Опухоли области турецкого седла	
Краниофарингиома	I
Гранулоклеточная опухоль	I
Питуицитома	I
Веретеноклеточная онкоцитома	I

сообщения выразил сомнение в существовании эпителиоидных глиобластом, добавив, что будущая классификация опухолей ЦНС, вероятно, будет значимо отличаться от только что опубликованной. Во многом эти достижения связаны с внедрением методики метиляционного профилирования ДНК с использованием Illumina Human Methylation 450 BeadChip, существующей в единичных лабораториях за рубежом и отсутствующей в России, и более распространенного метода полного экзомного секвенирования.

Заключение

Новые подходы к адекватной комплексной диагностике опухолей ЦНС, (прежде всего, диффузных глиом), создают серьезные вызовы как для патологов, непосредственно осуществляющих эту диагностику, так и для руководителей лечебных учреждений, уровень современных представлений о которых требует создания соответствующих структур (самостоятельных лабораторий или подразделений в структуре патологоанатомических отделений), способных определять генетические и хромосомные аберрации.

Уже сейчас необходимо ответить на ряд внезапно появившихся вопросов.

Во-первых, кто ответственен за формулировку окончательного диагноза? Не всегда это может сделать патолог, т.к. непростое молекулярно-генетическое исследование (к примеру, FISH-анализ доступно лишь в редких лабораториях), равно как и надлежащая иммуногистохимия или ПЦР. Нейрохирург? Сомнительно, что сегодня он готов взять на себя эту функцию. Нейроонколог? Но таких специалистов в стране крайне мало. Подобная постановка вопроса исключается, если имеется мультидисциплинарная команда, включающая в себя всех необходимых специалистов. Однако это тоже редкость.

Второй вопрос — кто обязан финансировать эти исследования? Речь здесь идет не только о дополнительной закупке дорогостоящего оборудования и расходного материала – сложно будет доказать страховым компаниям необходимость оплаты весьма недешевых анализов.

И, наконец, кто будет пропагандировать необходимость подобной «перестройки»? Без понимания этой необходимости, мы уже через год окажемся неконкурентноспособными не только в диагностике. Ни один уважающий себя журнал не примет к публикации работу, выполненную по лекалам до 2016 г. А диссертационные исследования, в которых будет идти речь о глиомах без определения IDH? Какова их истинная научная цена?

Вызовы весьма серьезные. Очевидно, в столицах уже в ближайшее время сформируются (и уже формируются) несколько центров, способных осуществлять диагностику на требуемом уровне. Вероятно, в отдельных случаях материал из «глубинки» будет направляться в эти центры, но это не решит проблему кардинально. До тех пор, пока лидеры нейрохирургии в стране не возьмут ситуацию под свой контроль и не начнут активно лоббировать решение этой проблемы на самом высоком уровне, наша диагностика, а, следовательно, и лечение, будут оставаться на уровне развивающихся стран.

Список литературы

1. *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds)*: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2016. 408 p.
2. *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al.* The 20016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820.
3. *Korshunov A., Sturm D., Ryzhova M. et al.* //Acta Neuropathologica. – 2014. – Vol. 128. – P. 279–289.
4. *Pajtler K.V., Witt H., Sill M. et al.* // Cancer Cell. – 2015. – Vol. 27. – P. 728–743.
5. *Kazakov D.V., Pitha J., Sima R., Vanecek T., Shelekhova K. et al.* // Ann. Diagn. Pathol. – 2005. – Vol. – P. 16–23.
6. *Neumann J.E., Dorostkar M.M., Korshunov A.* // J.Neuropathol. Exp. Neurol. – 2016. – Vol. 75. – P. 408–414.
7. *Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H. et al.* // Cell. – 2016. – Vol. 164. – P. 1060–1072.
8. *Lin C.Y., Erkek S., Tong Y.* //Nature. – 2016. – Vol. 530. – P. 57–62.
9. *Alexandrescu S., Korshunov A., Lai S.H. et al.* //Brain Pathol. – 2016. – Vol. 26. – P. 215–223.

References

1. *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds)*: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2016; 4: 408.
2. *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al.* The 20016 World Health Organization Classifiation of Tumors of the Central Nervous System: a summary // Acta Neuropathologica. 2016; 131: 803-820.
3. *Korshunov A., Sturm D., Ryzhova M. et al.* //ActaNeuropathologica. 2014; 128: 279-289.
4. *Pajtler K.V., Witt H., Sill M. et al.* // Cancer Cell. 2015; 27: 728-743.
5. *Kazakov D.V., Pitha J., Sima R., Vanecek T., Shelekhova K.* et al. // Ann. Diagn. Pathol. 2005 Feb; 9(1): 16-23. PMID: 15692946.
6. *Neumann J.E., Dorostkar M.M., Korshunov A.* // J.Neuropathol. Exp. Neurol. 2016 May; 75(5): 408-14. doi: 10.1093/jnen/nlw015. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26975364.
7. *Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H. et al.* // Cell. 2016; 164: 1060-1072.
8. *Lin C.Y., Erkek S., Tong Y.* //Nature. 2016 Feb 4; 530(7588): 57-62. doi: 10.1038/nature16546. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26814967.
9. *Alexandrescu S., Korshunov A., Lai S.H. et al.* //Brain Pathol. 2016 Mar; 26(2): 215-23. doi: 10.1111/bpa.12295. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26238627.

© В.А. Чубенко, 2017
УДК 616-006.6:615.03
ББК 55.621-52

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

УСПЕХИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В 2016 ГОДУ

В.А. Чубенко

2016: ADVANCES IN MEDICAL ONCOLOGY

В.А. Чубенко
Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии №2,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
Тел.: 8 (921) 759-82-66. E-mail: vchubenko@me.com.

V.A. Chubenko
Candidate of Medicine,
Head of the Department of Chemotherapy No. 2,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, Lit A.
Phone: +7 (921) 759-82-66. E-mail: vchubenko@me.com.

2016 год способствовал увеличению наших представлений об эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей. Расширились возможности таргетной терапии с точки зрения понимания механизмов лекарственной резистентности. Арсенал онкологов пополнился новыми цитостатическими опциями. Стала возможным более тщательная персонализация лечения на основе молекулярной генетики и биомаркеров. Это привело к изменению клинических стандартов и увеличению продолжительности жизни онкологических больных.
Ключевые слова: *иммунотерапия, таргетная терапия, общая выживаемость, стандарты лечения.*

Over the last year, there has been a wave of new successes with immunotherapy. Cancer therapies are becoming increasingly precise, thereby enabling a more personalized approach to treatment selection. To address the challenge of medical resistance, researchers have been developing more potent target, next-generation drugs. New chemotherapeutic options are appearedin clinical practice. It is result in changing of the treatment guidelines and significantincreasing of the overall survival.
Keywords: *immunotherapy, target therapy, overall survival, treatment guidelines.*

2016 год был чрезвычайно насыщен успехами в лекарственном лечении злокачественных опухолей. Мы получили потрясающие результаты рандомизированных исследований в иммуноонкологии, решили некоторые вопросы резистентности к таргетной терапии, нашли новые предиктивные маркеры (начиная от локализации опухоли и заканчивая числом мутационной нагрузки), увеличили арсенал терапевтических опций для наших больных с различными локализациями рака. Безусловно, это привело к изменению и переосмыслению уже существующих стандартов лечения. В этой связи в обзоре будут рассмотрены наиболее значимые, с нашей точки зрения,

события, которые повлияли или смогут повлиять в будущем на выбор лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями.

В отличие от предыдущего десятилетия только за последний год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) приняло к одобрению для терапии различных видов злокачественных опухолей более 20 новых лекарственных препаратов. Некоторые из них представлены в таблице 1.

Таблица 1. ***Лекарственные препараты, одобренные в клинической практике в 2016 году [1]***

Название схемы	Показания	Дата одобрения
офатумумаб	поддерживающая терапия у больных хроническим лимфолеикозом после 2 и более линий терапии при достижении полного или частичного регресса	январь 2016
эрибулин	нерезектабельная или метастатическая липосаркома после прогрессирования на фоне антрациклин-содержащих схем	январь 2016
палбоциклиб	в комбинации с фулвестрантом у больных с местнораспространенным или метастатическим гормонопозитивным HER2/neu негативным раком молочной железы, резистентным к эндокринотерапии	февраль 2016
обинутузумаб	в комбинации с бендамустином с последующей поддерживающей терапией у больных рецидивирующей фоликулярнойлимфомой, резистентной к ритуксимабу	февраль 2016
эверолимус	нерезектабельные, местнораспространенные или метастатические хорошо дифференцированные негормонопродуцирующие нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта или легких	февраль 2016
кризотиниб	диссеминированный немелкоклеточный рак легкого при наличии ROS1	март 2016
кабозантиниб	Диссеминированный рак почки после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии	апрель 2016
ленватиниб	в комбинации с эверолимусом для лечения распространенных форм почечноклеточного рака после 1 линии антиангиогенной терапии	май 2016
ниволумаб	классическая лимфома Ходжкина после аутологичной высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови, резистентная к брентуксимабу	май 2016
пембролизумаб	рак головы/шеи, резистентный к платиносодержащим схемам терапии	август 2016
атезолизумаб	немелкоклеточный рак легкого, резистентный к платиносодержащим схемам терапии	октябрь 2016

Иммуноонкология

Второй год подряд лидирующее место в лечении злокачественных опухолей занимает иммунотерапия. Фактически вековая история развития подобного подхода (теоретическое обоснование, проведение преклинических и трансляционных исследований) привела к тому, что, на сегодняшний день, иммунологические препараты входят в стандарты лечения меланомы, рака легкого, мочевого пузыря, почки, опухолей головы и шеи и лимфомы Ходжкина [1]. При этом речь идет как о достижении значимого объективного эффекта и увеличении времени до прогрессирования, так и об излечении ряда больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. «Лавина» позитивных результатов клинических исследований иммунотерапии I-III фазы заставляет пересмотреть традиционную эмпирическую цитостатическую парадигму лечения, с точки зрения отмены назначения химиопрепаратов или их применения (при необходимости) на более поздних этапах, а также углубленного поиска предиктивных маркеров чувствительности как в опухолевых клетках, так и их микроокружении (экспрессия белков, мутационная нагрузка, дефекты генов репарации). Кроме того, одной из перспектив развития данного направления является изучение комбинации иммунотерапии и других методов лечения злокачественных опухолей (химиотерапии, лучевой терапии, криоабляции, таргетной терапии).

История применения ингибиторов контрольных точек в клинике начинается с 2011 года, когда для лечения диссеминированной меланомы был одобрен ипилимумаб (ингибитор CTLA-4). В дальнейшем, в 2014 году, в клинике появились пембролизумаб и ниволумаб (анти-PD-1 ингибиторы). И в 2016 году все эти препараты были одобрены к клиническому применению в Российской Федерации.

С точки зрения влияния данной группы препаратов на продолжительность жизни при лечении опухолей различных локализаций к прошлому году накопилось уже достаточно клинических данных.

При лечении диссеминированной меланомы до 2011 года возможности лекарственной терапии были весьма ограничены. Эффективность монотерапиидакарбазином составляла 5–23%, темозоламидом 14–21% [2]. С другой стороны, полихимиотерапия имела такой же результат: карбоплатин и паклитаксел 12% [2]. При этом, влияния на медиану общей выживаемости практически не было, и она составляла 6–9 месяцев [3]. Появление ипилимумаба позволило увеличить медиану общей выживаемости до 11,4 месяцев. При этом речь уже идет о 3-х летней продолжительности жизни больных с метастатической меланомой, которая достигла 22% [4]. В комбинации с дакарбазином 5-летняя общая выживаемость этой группы пациентов составила 18,2% [5]. В 2016 году были опубликованы результаты открытого мультикогортного клинического исследования Ib фазы (KEYNOTE-001) эффективности различных доз и режима введения пембролизумаба (10 мг/кг каждые 2 и 3 недели и 2 мг/кг каждые 3 недели), в которое было включено 655 больных, ранее получавших или не получавших ипилимумаб [6]. Исследование было открыто с 2011 по 2013 год, медиана времени наблюдения составила 21 месяц. Оказалось, что 49% включенных в исследование пациентов с диссеминированной меланомой жили более 2 лет. Медиана общей выживаемости составила уже 24,4 месяца. При этом необходимо отметить, что продолжительность объективного ответа у 57% больных была более 3-х лет [7]. Эти данные во многом совпадают с результатами, полученными при использовании ниволумаба в 2014 году, а именно 2-х летняя выживаемость наблюдалась в 43% случаев [8]. Анализируя эффективность пембролизумаба и химиотерапии в исследовании KEYNOTE-002, оказалось, что медиана общей выживаемости составила 14,7 и 11 месяцев, соответственно. При этом более 2 лет жили 38,2% больных в группе иммунотерапии и 29,7% в группе химиотерапии. В итоге, сравнивая эффективность анти-CTLA-4 и анти-PD-1 ингибиторов в исследовании KEYNOTE-006, продемонстрировано преимущество пембролизумаба над ипилимумабом. 2-летняя выживаемость составила 55% и 43%, соответственно [9]. В этой связи в качестве первой линии терапии метастатической меланомы у больных без активирующей мутации BRAF V600 стандартом является назначение анти PD-1 ингибиторов [10]. Безусловно, достаточно перспективной опцией является комбинация препаратов, действующих на различные регуляторные мишени (PD-1 и CTLA-4). Однако это сопряжено с увеличением частоты побочных эффектов и требует дальнейшего изучения. Кроме того, остается ряд нерешенных вопросов, а именно: длительность терапии, режим введения, последовательность лечения и поиск оптимального предиктивного биомаркера. Таким образом, необходимо формирование концепции «идеального» пациента, наиболее чувствительного к иммунотерапии.

Что касается профилактического лечения меланомы, то в 2016 году были опубликованы результаты исследования высоких доз ипилимумаба (10 мг/кг) у больных III стадией после проведенного радикального лечения. Оказалось, что 5-летняя выживаемость составила 65,4% в группе иммунотерапии по сравнению с 54,4% в группе плацебо (риск смерти 0,72; ДИ 0,58–0,88; p=0,001)[11]. Несмотря на впечатляющие результаты проведенного исследования, 53,3% больных не закончили лечение вследствие развития клинически значимых иммунологических осложнений. Кроме того, дискуссионными остаются следующие вопросы: в какой группе больных адъювантная иммунотерапия имеет максимальное клиническое значение (IIIA, IIIB, IIIC стадия), насколько подоб-

ный эффект является дозозависимым, длительность профилактического лечения, механизм реализации адъювантного эффекта анти-CTLA-4 ингибитора (роль микрофлоры)?

Несомненной революцией в 2016 году стали результаты клинических исследований иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. На сегодняшний день известно, что эволюция химиотерапии данного заболевания привела к увеличению медианы общей выживаемости больных с 2–4 месяцев на фоне симптоматической терапии (в 70-х годах XX века) до 12 месяцев на фоне триплета на основе производных платины и селекции в зависимости от гистологического подтипа (2011 год) [12, 13]. В прошлом году были продемонстрированы преимущества иммунотерапии над цитостатиками в 1-й и во 2-й линиях лечения. Были подведены результаты сравнительного исследования KEYNOTE-010, в котором оценивалась эффективность доцетаксела и пембролизумаба у больных, резистентных к препаратам платины с различным уровнем экспрессии предполагаемого предиктивного маркера (PD-L1 – лиганда клеточной гибели-1). В результате у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) было отмечено практически двукратное увеличение медианы общей выживаемости: 15,8 месяцев в группе пембролизумаба и 8,2 месяца в группе доцетаксела [14]. При этом 2-летняя выживаемость составила 37,5% и 14,5%, соответственно. Токсичность иммунотерапии была заметно ниже химиотерапии (16% и 35%, соответственно). Подобные позитивные результаты наблюдались и при использовании нового анти-PD-L1 ингибитора атезолизумаба. По сравнению с доцетакселом было отмечено увеличение медианы общей выживаемости с 9,6 до 13,8 месяцев [15].

Что касается 1-й линии терапии, то в исследовании KEYNOTE-001 101 больной получал пембролизумаб. Медиана общей выживаемости составила 22,1 месяца. При этом в случае высокой экспрессии PD-L1 (более 50%) она не была достигнута, а 2-летняя продолжительность жизни составила 60,6% [16]. В этой связи в октябре 2016 года иммунотерапия вытеснила химиотерапию из стандартов лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого без активирующих мутаций с высокой экспрессией PD-L1 [17, 18].

Одной из проблем в иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого является сложность в поиске предиктивного маркера. Степень экспрессии PD-L1 остается на сегодняшний день дискутабельным. Это связано и с методом диагностики, и с уровнем целевых значений, и с результатами, полученными в клинической практике (эффективность иммунотерапии и длительность эффекта в ряде случаев идентична как при экспрессии, так и при ее отсутствии)[19].

Таким образом, несмотря на включение в современные рекомендации иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого ключевыми вопросами остаются: поиск оптимального предиктивного биомаркера, какой иммунный препарат оптимален, какова последовательность лечения, лечение и профилактика осложнений, а также наиболее эффективная комбинация с другими видами лечения.

На сегодняшний день эффективность иммунотерапии продемонстрирована и при других локализациях. Так, при лечении местнораспространенного или диссеминированного рака мочевого пузыря, резистентного к терапии препаратами платины, на фоне анти PD-L1 ингибитора атезолизумаба в исследовании IMvigor 210 был достигнут объективный ответ у 15% больных и 27% в случае высокой экспрессии PD-L1 [20]. При этом медиана продолжительности жизни больных составила 7,9 месяцев. Оптимального и эффективного другого способа лечения этой группы пациентов, к сожалению, не существует. В этой связи FDA в мае 2016 разрешило клиническое применение анти-PD-L1-ингибитора. Другие препараты из этой группы (ниволумаб и пембролизумаб) также продемонстрировали положительные результаты в клинических исследованиях KEYNOTE-052 (объективный ответ 24%) и CheckMate 275 (объективный ответ 19,6%), что является перспективной эффективной опцией терапии больных раком мочевого пузыря [21, 22]. В прошлом году появился новый стандарт лечения крайне тяжелой группы больных опухолями головы и шеи. Ожидаемая продолжительность жизни после прогрессирования на фоне терапии препаратами платины менее полгода. Эффективных опций лечения не существовало. Однако на основании результатов исследования KEYNOTE-012 (у 28 больных был достигнут объективный ответ длительностью более 6 месяцев), и CheckMate 714 (однолетняя выживаемость составила 36%, а медиана общей выживаемости 7,5 месяцев) в стандарты лечения опухолей головы и шеи вошла иммунотерапия [23]. Одной из особенностей прошлого года были результаты, полученные при иммунотерапии больных лимфомой Ходжкина. Безусловно, это заболевание относится к разряду излечимых на фоне химиотерапии. Однако 20% больных имеют рецидив, стандартом лечения которого является высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток и новые таргетные препараты (брентуксимабведотин). Резистентность к данным опциям обуславливает крайне неблагоприятный прогноз – продолжительность жизни менее 3 месяцев. С другой стороны, обнаружено, что в 97% клеток лимфомы Ходжкина имеется амплификация в гене 9p24.1, что ведет к гиперэкспрессии PD-L1/L2 [24]. В этой связи назначение ингибиторов контрольных точек может привести к положительным результатам. В результате ниволумаб приводит к регрессу опухоли у 66% больных, резистентных к стандартной терапии. Причем длительность эффекта наблюдается более 8 месяцев [25] Подобные результаты были обнаружены и при использовании пембролизумаба (объективный ответ 64%)[26].

Таргетная терапия

Развитие молекулярной генетики и понимание биологии опухолевого роста привело к определению сигнальных «драйверных» путей, контролирующих основные функции злокачественных клеток, их дифференцировку и метастазирование. В этой связи определение этих нарушений способствовало селекции больных и созданию целенаправленной наиболее эффективной прецизионной терапии. Наиболее важными событиями в 2016 году явились не только клиническое одобрение новых поколений таргетных препаратов, которые вошли в стандарты лечения рака молочной железы, легкого, почки, меланомы и лимфопролиферативных заболеваний, но и решение некоторых вопросов лекарственной резистентности с точки зрения определения новых генетических нарушений, воздействие на которые приводит к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Биологическое понимание этих процессов является перспективой развития таргетной терапии как в создании новых лекарственных форм, так и в комбинации уже известных препаратов.

Ярким примером эффективности таргетной терапии является диссеминированная аденокарцинома легкого. Мутации в генах EGFR и амплификация ALK и ROS-1 дают возможность назначить лекарственные препараты (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) с ожидаемой эффективностью 60% и медианой продолжительности жизни 10–11 месяцев [27, 28]. Для преодоления лекарственной резистентности и повышения эффективности лечения создаются препараты следующего поколения. В 2016 году алектиниб продемонстрировал эффективность у больных распространенным раком легкого резистентных к кризотинибу с метастатическим поражением головного мозга. У 48% больных был зарегистрирован объективный ответ продолжительностью более 13,5 месяцев [29]. В этой связи данный препарат является стандартом 2-й линии терапии немелкоклеточного рака легкого с ALK-транслокацией. Основным вопросом остается время его применения, поскольку на сегодняшний день известны данные об эффективности алектиниба в 1-й линии терапии: объективный ответ 92% по сравнению с 79% на фоне кризотиниба [30].

Таргетная терапия входит в стандарты лечения диссеминированного рака молочной железы. Гормоночувствительные опухоли являются наиболее распространенными и составляют 70–80% случаев. Первым и наиболее изученным примером воздействия на мишень является эндокринотерапия. Что касается адъювантной терапии, то в 2016 году опубликованы результаты пролонгированного применения ингибиторов ароматазы до 10 лет [31]. Речь идет о женщинах в постменопаузе после радикального лечения на фоне эндокринотерапии. Оказалось, что в группе длительного применения летрозола, по сравнению с плацебо, на 34% снижался риск развития рецидива болезни и второй опухоли молочной железы. При этом значимого влияния на 5-летнюю выживаемость больных продемонстрировано не было (летрозол 94%, плацебо 93%). Предполагалось, что полученные результаты будут похожи и в других исследованиях, в результате чего изменятся стандарты профилактического лечения рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Однако в клиническом исследовании NSABPB-42 5-летний прием летрозола после 5 лет эндокринотерапии не влиял ни на безрецидивную, ни на общую выживаемость [32]. Похожие результаты были продемонстрированы и в исследовании DATA (6 лет или 3 года приема анастрозола после 2–3 лет терапии тамоксифеном)[32]. Аналогичные данные были и в исследовании IDEAL (5 лет или 2,5 года терапии летрозолом после 5 лет гормонального лечения)[таблица 2] [32].

Таким образом, подводя итог проведенным исследованиям, стандарты адъювантной терапии рака молочной железы пока не изменились. Остаются нерешенные вопросы: следует ли спустя несколько лет возобновлять лечение ингибиторами ароматазы после их прекращения? Больные с высоким риском рецидива болезни нуждаются ли в пролонгированной терапии ингибиторами ароматазы? Сходная ли эффективность пролонгированного приема ингибиторов ароматазы у больных, получавших и не получавших тамоксифен? Т.е. мы видим, что необходим дополнительный поиск той популяции женщин, с точки зрения клинических и молекулярно-генетических предиктивных маркеров, которым пролонгированная профилактическая терапия действительно будет наиболее эффективна.

Что касается первой линии терапии рака молочной железы у женщин в постменопаузе, то в прошлом году мы получили результаты исследования FALCON, в котором проводилось прямое сравнение антиэстрогенов (фулвестранта) и ингибиторов ароматазы

Таблица 2. ***Эффективность адъювантной пролонгированной терапии ингибиторами ароматазы в постменопаузе***

Исследование	Безрецидивная выживаемость	5-летняя выживаемость
NRG Oncology/NSABP B-42 (3946 больных)	84,7% и 81,3%, p=0,48	91,8% и 92,3%, p=0,22
DATA (1912 больных)	83,1% и 79,4%	Нет данных
IDEAL (1824 больных)	88,4% и 87,9%, p=0,7	93,5% и 92,6%, p=0,59

(анастрозол) [33]. На сегодняшний день анастрозол является стандартом лечения этой группы больных. В исследование было включено 462 пациента. В результате на фоне антиэстрогенов медиана времени до прогрессирования составила 16,6 месяца, а в группе ингибиторов ароматазы 13,8 месяца. Таким образом, было показано преимущество фулвестранта над анастрозолом, что также поддерживается и другими исследованиями [34]. В этой связи, скорее всего, в ближайшее время будет пересмотр терапевтической стратегии первой линии терапии метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Ожидаемая эффективность антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы составляет, в среднем, около 2–3 лет [35]. В этой связи с целью повышения результатов лекарственного лечения наиболее актуальными становятся вопросы преодоления резистентности к гормонотерапии. Одним из механизмов, определяющим отсутствие чувствительности к эндокринотерапии, является активация белков клеточного цикла CDK4/6. В 2016 году получены результаты эффективности палбоциклибакак таргетного препарата, преодолевающего гормонорезистентность [36]. У больных гормонопозитивным Her2/neu негативным диссеминированным раком молочной железы в постменопаузе, резистентным к первой линии терапии, комбинация фулвестранта и палбоциклиба в 2 раза увеличило время до прогрессирования по сравнению с монотерапией антиэстрогенами (9,5 и 4,6 месяцев, соответственно). При этом клиническое улучшение наблюдалось у более чем 60% больных, а объективный ответ составил 25%. Интересно отметить, что эффективность комбинации не зависела ни от степени резистентности, ни от уровня экспрессии рецепторов, ни от известных молекулярно-генетических изменений (PI3K-мутация). Похожие результаты были достигнуты и в первой линии терапии. При наблюдении в 1,5 года время до прогрессирования составило в группе рибоциклиб и летрозол 63%, а в монотерапии 42% [37]. Несмотря на революционные полученные результаты, остаются и нерешенные вопросы, а именно: предиктивный маркер резистентности, необходимо ли продолжать лечение после прогрессирования болезни, роль ингибиторов клеточного цикла при других молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы [38].

Химиотерапия

В эру иммунотерапии и персонализации лечения значение химиотерапии остается неизменным. В 2016 году опубликованы результаты адъювантной терапии рака поджелудочной железы гемцитабином и капецитабином [39]. Необходимо отметить, что даже после радикального лечения рака поджелудочной железы с последующей профилактической терапией гемцитабином ожидаемая 5-летняя продолжительность жизни больных менее 20%. В проведенном исследовании на фоне комбинации препаратов было отмечено увеличение медианы общей выживаемости до 28 месяцев. При этом 5-летняя выживаемость увеличилась до 29%. В этой связи комбинация гемцитабина и капецитабина стала новым стандартом терапии рака поджелудочной железы [40]. Что касается гемцитабин-резистентного метастатического рака поджелудочной железы, при котором ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев, то известны результаты эффективности наноформы липосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и фолинатомкальция [41]. Медиана общей выживаемости на фоне данного вида терапии составила 6,1 месяц. В настоящее время эта комбинация является стандартом для лечения подобной группы больных.

Одним из главных событий 2016 года были результаты эффективности PARP ингибитора нирапариба в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников [42]. В исследовании ENGOT-OV16/NOVA были включены 553 пациента, 203 из которых являлись носителями BRCA-мутации. В результате медиана времени до прогрессирования в этой подгруппе составила 21 месяц по сравнению с 5,5 в группе плацебо. Данный подход терапии, без сомнения, войдет в стандарты терапии больных с дефектом в генах репарации ДНК.

За последний год изменился и подход к адъювантной химиотерапии больных раком молочной железы высокого риска. Режим без антрациклинов оказался хуже антрациклин-содержащих схем на основании результатов исследования ABC [43]. В исследование было включено 4130 больных. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,7% и 92,4%, соответственно. При этом в подгруппах различия были более заметны: тройной негативный фенотип 86,6% и 89,6%, эндокринопозитивный 94,1% и 93,7%. В этой связи карбоплатин и паклитаксел менее предпочтительная опция лечения по сравнению со стандартной терапией доксорубицин/циклофосфамид и паклитаксел.

Таким образом, минувший год запомнился яркими событиями с точки зрения лекарственного лечения злокачественных опухолей. Интенсивный рост доказательств эффективности иммунотерапии при различных локализациях наравне с целенаправленным лечением и персонализированной терапией привел к изменению существующих клинических стандартов. Понимание механизмов резистентности способствовало созданию новых лекарственных препаратов, демонстрирующих революционные результаты в проведенных исследованиях. В ближайшем будущем они, вероятно, уже будут внедрены в повседневную клиническую практику. Тщательный поиск биомаркеров позволил выделить группы больных с наибольшей клинической эффективностью к различным видам лекарственной терапии. Все это, безусловно, отразилось на увеличении продолжительности жизни онкологических больных.

Список литературы

1. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot F.J., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.*; American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical Cancer Advances 2017: ASCO's annual report on progress against cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Feb 1. [Epub ahead of print].
2. *Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-update 2016. European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 63. – P. 201–17.
3. *Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – № 36. – P. 6199–206.
4. *Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33. – № 17. – P. 1889–94.
5. *Maio M., Grob J.-J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., et al.* Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33. – № 10. – P. 1191–6.
6. *Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma // Jama.– 2016. – Vol. 315. – № 15. –P. 1600–9.
7. *Lomax A.J., McNeil C.* Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician // Emergency Medicine Australasia. – 2017. – Jan.
8. *Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32. – № 10. – P. 1020–30.
9. *Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A., et al.* Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies // European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 53. – P. 125–34.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version I. 2017 – November 10, 2016. Available at: www.NCCN.org.
11. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., et al.* Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 19. – P. 1845–55.
12. Small Molecules in Oncology // Springer. – 2014.
13. *Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies // The Oncologist. – 2009. – Vol. 14. – № 3. – P. 253–63.
14. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J-Y., et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, pd-l1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial // The Lancet. – 2016. – Vol. 387. – № 10027. – P. 1540–50.
15. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). Available at: fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm..
16. *Chatterjee M., Turner D.C., Felip E., Lena H., Cappuzzo F., Horn L., et al.* Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer // Annals of Oncology. – 2016, Jul. – Vol. 27. – № 7. – P. 1291–8.
17. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2017 – January 18, 2017. Available at: www.NCCN.org.
19. *Pirker R.* Milestones in the systemic treatment of lung cancer // Memo-Magazine of European Medical Oncology. – P. 1–5.
20. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Van Der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial // The Lancet. – 2016. –Vol. –387. – № 10031. – P. 1909–20.
21. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial // The Lancet. – 2017. – Vol. 389. – № 10064. – P. 67–76.
22. *Galsky M.D., Retz M., Siefker-Radtke A.O., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al.* Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (muc) who have received prior treatment: Results from the phase II checkmate 275 study // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27. – suppl 6. – LBA31_PR.
23. *Hamoir M., Holvoet E., Ambroise J., Lengelé B., Schmitz S.* Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival // Oral Oncology. – 2017. – Vol. 67. – P. 1–9.

24. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 23. – P. 2690–7.

25. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximabvedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 9. – P. 1283–94.

26. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., Michot J.-M., Zinzani P.L., Kuruvilla J., et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximabvedotin failure //Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 31. – P. 3733–9.

27. Custodio A., de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Current status, unanswered questions and future directions // Critical Reviews in Oncology/hematology. – 2012. – Vol. 82. – № 3. – P. 338–60.

28. Wu Y.-L., Zhou C., Hu C.-P., Feng J., Lu S., Huang Y., et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (lux-lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15. – № 2. – P. 213–22.

29. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., et al. Alectinib in alk-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 2. – P. 234–42.

30. Nokihara H., Hida T., Kondo M., Kim Y.H., Azuma K., Seto T. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in alk-inhibitor naive alk-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study // J ClinOncol. – 2016. – Vol. 34. – suppl 15. – P. 9008.

31. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I., Robert N.J., Muss H., Gralow J., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 3. – P. 209–19.

32. Cavalcante L.L. Updates on adjuvant therapy for early stage hormone receptor-positive breast cancer // American Journal of Hematology/Oncology. – 2017. – Vol. 12. – № 12.

33. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial // The Lancet. – 2017. – Vol. 388. – № 10063. – P. 2997–3005.

34. A Global Study to Compare the Effects of Fulvestrant and Anastrozole in a Subset of Patients With Breast Cancer. (FALCON) ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US).Available Online, NLM Identifier: NCT01602380. Accessed September 2016.

35. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 25. – P. 3069–103.

36. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 425–39.

37. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 18. – P. 1738–48.

38. Oncology ASOC. The state of cancer care in America, 2016: A report by the American society of clinical oncology // Journal of Oncology Practice. – 2016.

39. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // Pancreatology. – 2016. – Vol. 16. – № 3. – P. S63.

40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2017 – February 24, 2017. Available at: www.NCCN.org.

41. Wang-Gillam A., Li C.-P., Bodoky G., Dean A., Shan Y.-S., Jameson G., et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial // The Lancet. – 2016. – Vol. 387. – № 10018. – P. 545–57.

42. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 22. – P. 2154–64.

43. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG oncology]) comparing docetaxel+ cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (taxac) in women with high-risk, her2-negative breast cancer // J Clin Oncol. – 2016. – Vol.34. – suppl., abstr-1000.

References

1. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot F.J., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S.,

Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.; American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical Cancer Advances 2017: ASCO's annual report on progress against cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017 Feb; 1. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292 [Epub ahead of print].

2. *Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-update 2016. European Journal of Cancer. 2016 Aug; 63: 201-17. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.005. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27367293.

3. *Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of Clinical Oncology. 2009 Dec 20; 27(36): 6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917835.

4. *Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2015 Jun 10; 33(17): 1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667295.

5. *Maio M., Grob J.-J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., et al.* Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33(10): 1191-6.

6. *Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. Jama. 2016 Apr 19; 315(15): 1600-9. doi: 10.1001/jama.2016.4059. PMID: 27092830.

7. *Lomax A.J., McNeil C.* Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician. Emergency Medicine Australasia. 2017, Jan.

8. *Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. Journal of Clinical Oncology. 2014; 32(10): 1020-30.

9. *Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A., et al.* Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. European Journal of Cancer. 2016; 53: 125-34.

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version I. 2017 – November 10, 2016. Available at: www.NCCN.org.

11. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., et al.* Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. New England Journal of Medicine. 2016; 375(19): 1845-55.

12. Small Molecules in Oncology. Springer. 2014.

13. *Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., et al.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. The Oncologist. 2009; 14(3): 253-63.

14. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y., et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, pd-l1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. The Lancet. 2016; 387(10027): 1540-50.

15. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). Available at: fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm.

16. *Chatterjee M., Turner D.C., Felip E., Lena H., Cappuzzo F., Horn L., et al.* Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. 2016 Jul; 27(7): 1291-8. doi: 10.1093/annonc/mdw174. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27117531.

17. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2017 – January 18, 2017. Available at: www.NCCN.org.

19. *Pirker R.* Milestones in the systemic treatment of lung cancer. Memo-Magazine of European Medical Oncology.1-5.

20. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Van Der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26952546.

21. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J., et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27939400.

22. *Galsky M.D., Retz M., Siefker-Radtke A.O., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al.* Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (muc) who have received prior treatment: Results from the phase II checkmate 275 study. Annals of Oncology. 2016; 27 (suppl 6): LBA31_PR.

23. *Hamoir M., Holvoet E., Ambroise J., Lengelé B., Schmitz S.* Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival. Oral Oncology. 2017; 67: 1-9.

24. *Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al.* PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(23): 2690-7.

25. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximabvedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(9): 1283-94.

26. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., Michot J.-M., Zinzani P.L., Kuruvilla J., et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximabvedotin failure. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(31): 3733-9.

27. Custodio A., de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Current status, unanswered questions and future directions. Critical Reviews in Oncology/hematology. 2012; 82(3): 338-60.

28. Wu Y.-L., Zhou C., Hu C.-P., Feng J., Lu S., Huang Y., et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (lux-lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014 Feb; 15(2): 213-22. doi: 10.1016/S1470-2045-(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.

29. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., et al. Alectinib in alk-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016 Feb; 17(2): 234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26708155.

30. Nokihara H., Hida T., Kondo M., Kim Y.H., Azuma K., Seto T. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in alk-inhibitor naive alk-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl 15): 9008.

31. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I., Robert N.J., Muss H., Gralow J., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. New England Journal of Medicine. 2016; 375(3): 209-19.

32. Cavalcante L.L. Updates on adjuvant therapy for early stage hormone receptor-positive breast cancer. AmericanJournalofHematology/Oncology. 2017; 12(12).

33. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2017; 388(10063): 2997-3005.

34. A Global Study to Compare the Effects of Fulvestrant and Anastrozole in a Subset of Patients With Breast Cancer. (FALCON) ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available Online. NLM Identifier: NCT01602380. Accessed September 2016.

35. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(25): 3069-103.

36. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016 Apr; 17(4): 425-39. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26947331.

37. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2016 Nov 3; 375(18): 1738-1748. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27717303.

38. Oncology ASOC. The state of cancer care in America, 2016: A report by the American society of clinical oncology. Journal of Oncology Practice. 2016.

39. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology. 2016; 16(3): S63.

40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2017 – February 24, 2017. Available at: www.NCCN.org.

41. Wang-Gillam A., Li C.-P., Bodoky G., Dean A., Shan Y.-S., Jameson G., et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016; 387(10018): 545-57.

42. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2016; 375(22): 2154-64.

43. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG oncology]) comparing docetaxel+ cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (taxac) in women with high-risk, her2-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl): abstr-1000.

© Н.В. Деньгина и др., 2017
УДК 616-006.6-085
ББК 55.621-5

[1] ГУЗ областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск, Россия)

[2] Oregon Health and Science University (Oregon, USA)

[3] Banner Health MD Anderson Cancer Center (Arizona, USA)

2016 ГОД: НОВОЕ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.В. Деньгина[1], Т.В. Митин[2], А.О. Лихачёва[3]

2016: NEW DIRECTIONS IN RADIATION THERAPY

Н.В. Деньгина[1]
Кандидат медицинский наук, радиологическое отделение,
ГУЗ областной клинический онкологический диспансер,
432017, Россия, Ульяновск, ул.12 Сентября, 90.
Тел.: 8 (8422) 327547,
E-mail: indigo171201@yahoo.com.

Т.В. Митин[2]
Доктор медицинских наук.

А.О. Лихачёва[3]
Доктор медицинских наук,
магистр общественного здравоохранения.

N.V. Dengina[1]
Candidate of Medicine, Radiotherapy Department,
Regional clinical oncological dispensary,
432017, Russia, Ulyanovsk, 12th of September Street, 90.
Phone: 8 (8422) 327547
E-mail: indigo171201@yahoo.com

T.V. Mitin[2]
Doctor of Medicine, Department of Radiation Medicine,
Oregon Health and Science University,
97239, USA, OR, Portland, SW Sam Jackson Park Rd, 3181.
E-mail: mitin@ohsu.edu,
Phone: +15036814200.

A.O. Likhacheva[3]
Doctor of Medicine, Master of Public Health, Department of Radiation Oncology,
Banner Health MD Anderson Cancer Center,
85234, USA, AZ, Gilbert, 2946 E Banner Gateway Dr.
Phone: 480-256-4500.

В данном обзоре рассматриваются современные подходы к назначению адъювантной лучевой терапии у больных раком молочной железы в зависимости от ответа на неоадъювантную химиотерапию, а также освещены результаты крупных исследований по раку предстательной железы, опубликованных в 2016 году, способных изменить традиционные подходы к назначению лучевой терапии у этих категорий больных. Особое внимание уделено возрастающей актуальности комбинации облучения с таргетными препаратами в лечении больных с опухолями различных локализаций, а также возможностям лучевой терапии при воздействии на опухоли печени и желчных протоков, традиционно считающихся радиорезистентными.

Ключевые слова: *лучевая терапия, рак молочной железы, рак предстательной железы, таргетная терапия, абскопальный эффект, гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома.*

This article focuses on the approaches to the adjuvant radiotherapy for breast cancer patients in accordance with the neoadjuvant chemotherapy response and also highlights the results of major studies on prostate cancer published in 2016, which are able to change the traditional approach to the radiotherapy administration in these categories of patients. Particular attention is given to the increasing relevance of irradiation combined with targeted agents for the treatment of patients with various tumors, as well as to the opportunities of radiotherapy for hepatocellular carcinoma and bile tract tumors, traditionally considered radioresistant.

Keywords: *radiotherapy, breast cancer, prostate cancer, targeted therapy, abscopal effect, hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma.*

Утверждать, что прошедший 2016 год, традиционно нелегкий високосный год потрясений, природных катаклизмов и человеческих потерь, привнес нечто кардинально новое в лучевую терапию, было бы неправильно. Однако, на наш взгляд, во многом он явился годом переосмысления имеющихся многочисленных фактов в отношении лечения опухолей различных локализаций, отчасти – неким возвратом к «старым песням о главном», что, возможно, изменит в дальнейшем традиционные подходы, существовавшие годами. В то же время, продолжается поиск новых путей как изолированного локального (лучевого), так и комбинированного воздействия на опухоли, в лечении которых пока не удалось достичь удовлетворяющих нас всех результатов.

Взгляд на традиционные подходы под особым углом

1. Как ответ на неоадъювантную химиотерапию может повлиять на решение о необходимости назначения адъювантной лучевой терапии после мастэктомии при раке молочной железы

Роль послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) после неоадъювантной химиотерапии (ХТ) с последующей мастэктомией – тема не новая, но заставляющая в последние годы взглянуть на себя в относительно новом контексте. Говорить подробно о роли ЛТ в лечении больных раком молочной железы (РМЖ), ссылаясь на многочисленные крупные исследования, в этой статье мы не будем, подчеркнув, тем не менее, что добавление адъювантного облучения в план лечения после мастэктомии или органосохраняющего лечения позволяет снизить риск локального рецидива, риск смертности от РМЖ и улучшить показатели общей выживаемости [1–6].

Согласно наиболее поздней версии рекомендаций NCCN 2016 года по ЛТ после радикальной мастэктомии, сформулированных практикующими экспертами в этой области, нет разногласий в отношении больных с массивным поражением л/узлов (4 и более) – они должны получать ЛТ. В случаях с опухолями менее 5 см и негативными л/узлами эксперты однозначно против ЛТ. Ситуация с 1–3 л/узлами менее ясная и вызывает немалое количество дискуссий, но для таких больных большинство экспертов рекомендуют всерьез рассматривать необходимость проведения ЛТ после мастэктомии, опираясь на ряд дополнительных весомых факторов риска (массивная лимфоваскулярная инвазия, позитивный край резекции, низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст пациентки, агрессивный молекулярный подтип опухоли). Сомнения в отношении необходимости назначения ЛТ после мастэктомии при ограниченном поражении л/узлов (1–3) также поддерживаются данными нескольких ретроспективных исследований и, в большей степени, ретроспективным совокупным анализом 5 крупных американских исследований, каждое из которых не подразумевало проведение ЛТ после радикальной операции [7]. Анализ результатов лечения почти 6 000 пациенток показал относительно небольшой риск локального рецидива (8% за 10 лет) для больных с 1–3 позитивными л/узлами. Тот же автор, Alphonse Taghian, в последующем исследовании 2006 года продемонстрировал, что для T2N0 после мастэктомии и системной терапии риск рецидива также низок (7%) и без лучевой терапии [8].

В совместных рекомендациях трех профессиональных онкологических сообществ ASCO, ASTRO и ASSO от 2016 года [9] эксперты обозначили категорию больных с T1-2N1, которым после радикальной мастэктомии, скорее всего, не понадобится адъювантное облучение: пациентки в возрасте старше 40 лет с сопутствующей соматической патологией, с единичным обнаруженным лимфоузлом, пораженным микрометастазом, при отсутствии лимфоваскулярной инвазии, при высокой степени дифференцировки опухоли и высокой гормональной чувствительности, а также – что явилось новым **– при условии существенного ответа на неоадъювантную ХТ**. Вот тут мы и переходим к обсуждению, насколько ответ на ХТ может влиять на решение о назначении адъювантной ЛТ. До сих пор общее представление по данному вопросу подразумевало игнорирование информации об ответе на ХТ с рекомендацией назначения адъювантной ЛТ на основе изначальных клинических данных, как если бы пациентка сначала прошла через радикальную мастэктомию.

Изначальная идея неоадъювантной ХТ при раке молочной железы состоит в том, что более раннее системное воздействие способствует более своевременной эрадикации микрометастазов и, следовательно, улучшению показателей общей выживаемости. К сожалению, рандомизированное исследование NSABP B18 не показало разницы в результатах после

адъювантной и неоадъювантной ХТ [10]. Однако почти 80% больных продемонстрировали клинический эффект: половина – частичный, половина – полный, и у 13% отмечен полный патоморфологический ответ, что подразумевает более высокий шанс сохранения органа.

Исследователи MD Anderson Cancer Center впервые постарались ответить на вопрос о значении ответа на неоадъювантную ХТ, поскольку являлись первыми адептами ее в США. Самый первый ретроспективный анализ результатов лечения 150 больных с II и III стадиями рака молочной железы показал очень высокий риск локального рецидива в отсутствие адъювантной ЛТ – 27% [11]. Среди тех больных, у которых удалось достичь полного патоморфологического ответа, процент рецидивов был ниже, но все же неприемлемо высок – 19%. В последующей публикации Huang 2004 года эти данные были подтверждены: даже среди пациентов с достигнутым полным патоморфологическим ответом риск рецидива был высок в отсутствие адъювантного облучения (33% против 3% с ЛТ, p=0.006). При этом большинство рецидивов было зафиксировано у больных с изначальной III стадией процесса или с опухолями T3 вне зависимости от достижения pCR [12].

В 2007 году исследователи MD Anderson обновили свой анализ, включив в него 106 больных с полным патоморфологическим ответом. Они не выявили локальных рецидивов среди больных с изначальной II стадией процесса, независимо от того, получали они адъювантную ЛТ или нет. Однако среди пациенток с III стадией эта зависимость прослеживалась очень четко: 7% локальных рецидивов при проведении ЛТ и 33% – без нее [13]. На основании этих данных современная тактика в MD Anderson подразумевает однозначное проведение адъювантного облучения всем больным с изначальной клинической III стадией, даже при достижении полного патоморфологического ответа.

Наконец, мы приблизились к наиболее интригующей части нашего разговора – результатам исследования, способного изменить существующую практику, исследования, выводы которого нам стоит обсуждать с пациентами, говоря о необходимости и оправданности послеоперационной ЛТ в той или иной ситуации [14]. Как было упомянуто ранее, несколько ретроспективных мультицентрических американских исследований не подразумевали проведение ЛТ после мастэктомии. Два из них – B18 и B27 – включали более 3000 больных, получивших неоадъювантную ХТ с последующей органосохраняющей операцией или мастэктомией. Абсолютное большинство из них (90%) изначально имели I или II стадии опухолевого процесса, подтвержденные методами клинической диагностики. Анализ был построен на результатах лечения больных после обоих видов оперативных вмешательств, но мы обратим внимание только на тех, что прошли через мастэктомию. Среди больных с клинически вовлеченными лимфоузлами, у которых достигнут полный патоморфологический ответ и в молочной железе, и в лимфоузлах не было отмечено локальных рецидивов, независимо от размеров первичной опухоли.

Важно отметить, что число таких больных в анализе было невелико. Наиболее высокий риск рецидива (20% и более) отмечен среди тех пациенток, у кого, несмотря на проведенную неоадъювантную ХТ, сохранялись жизнеспособные опухолевые клетки в лимфоузлах. Именно им в первую очередь рекомендована адъювантная ЛТ. У больных с полным патоморфологическим ответом (в основном с I или II стадией на момент диагностики; мы помним, что только 10% больных из анализа имели III стадию) риск рецидива оказался менее 5%, и ЛТ им, скорее всего, не показана. Больные с «промежуточным (неполным) ответом», т.е. без признаков опухоли по лимфоузлам, но резидуальной опухолью в молочной железе, имели промежуточный риск локального рецидива (порядка 10%), и таким пациенткам можно предоставить право принять собственное решение в данной ситуации.

Частота полного патоморфологического ответа неодинакова среди различных биологических подтипов рака молочной железы. Фактически, этот показатель наиболее низок среди благоприятных в плане прогноза пациенток с индолентными опухолями люминального А подтипа (7,5%) и наиболее высок среди самых агрессивных HER-2 позитивных (50,3%) и трижды негативных опухолей (33,6%). Исследование Mamounas, данные которого были неоднократно представлены в прошлом году, но пока опубликованы только в виде абстракта, имело основной целью проследить показатели локального контроля в зависимости от различных факторов по результатам 12 исследований по неоадъювантной ХТ [15]. Точных данных в отношении того, кто получал ЛТ после мастэктомии, а кто нет, у авторов не было, предположительно, одна треть больных прошла через адъювантную ЛТ после радикального оперативного вмешательства. Кроме того, 38% HER-2 позитивных больных получали трастузумаб неоадъювантно и 45% – в адъюванте.

В целом, авторы обнаружили очень схожее соотношение между ответом на лечение и риском локорегионального рецидива, с наименьшим риском среди пациентов без выявленных опухолевых клеток в лимфатических узлах или молочной железе (3,3%), и с наивысшим риском рецидива среди пациентов с остаточными опухолевыми клетками в лимфоузлах (13,1%). Риск локального рецидива был так же оценен по биологическому подтипу. Сниженный риск рецидива был выявлен у пациентов с люминальным А подтипом опухоли (4,2%). Самая высокая степень риска была у пациентов с HR-/Her2+ и тройной негативной опухолью (14,8% и 12,2%, соответственно).

В этом анализе возраст и изначальная стадия процесса не являлись предикторами локального рецидива, и снова мы не знаем, каким образом назначалась ЛТ у этих пациенток, но наиболее вероятно, что именно пациенты с III стадией преимущественно получали ЛТ после мастэктомии.

Биологические подтипы и ответ на ХТ явились независимыми предикторами локального рецидива в мультивариантном анализе. Больные с люминальным В подтипом имели более высокий риск локального рецидива в сравнении с люминальными А опухолями, особенно при наличии вовлеченных лимфоузлов, несмотря на проведенную ХТ (13,9% против 5,3%). Среди HER2+ больных отрицательный рецепторный статус был ассоциирован с более высоким риском локорегионального рецидива (24,4% при наличии резидуальной опухоли в лимфоузлах); он был также высок и у трижды негативных пациенток (до 22,1%). Использовать эти данные рутинно в клинике пока невозможно, хотя бы по той причине, что они пока не опубликованы. Однако они дают немалую пищу для размышлений, в частности, в отношении больных с промежуточным риском локального рецидива. Так, больным с трижды негативным или HER2+ подтипом опухоли, возможно, стоит более уверенно рекомендовать адъювантную ЛТ в случае полного ответа со стороны лимфоузлов и неполной регрессии опухоли в молочной железе.

Радиационные онкологи, а особенно те, кто занимается лечением РМЖ – люди, как правило, весьма консервативные. То же самое относится и к специалистам, дебатирующим и голосующим при обсуждении текущих рекомендаций NCCN. Так, потребовалось не менее 10 лет для осознания и принятия результатов канадского и европейских исследований по гипофракционированию, чтобы убедить радиотерапевтов в приемлемости этого режима лучевой терапии после органосохраняющих операций. Скорее всего, консерваторы придадут большее значение недостаточным проспективным данным по отказу от ЛТ, нежели ретроспективному анализу B18/B27. Нынешние рекомендации утверждают, что решение о проведении ЛТ после мастэктомии должно базироваться на клинических данных до начала ХТ. Однако теперь мы знаем, что ретроспективные исследования противоречат этим рекомендациям и предполагают, что окончательная патоморфологическая оценка способна повлиять на проведение либо отказ от ЛТ.

Вот так может выглядеть алгоритм решений в отношении адъювантной ЛТ для больных с II стадией рака молочной железы после мастэктомии при отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах или молочной железе, с остаточной опухолью в лимфоузлах и совместное (!) решение по поводу пациенток с промежуточным риском рецидива, с учетом биологического подтипа опухоли (таблица 1).

Таблица 1. ***Интерпретация ретроспективных данных для возможного практического применения в отношении больных с II стадией рака молочной железы после неоадъювантной ХТ и радикальной мастэктомии в зависимости от опухолевого ответа***

	Да	Возможно	Нет
ypT0 ypN0			√
ypTлюбая ypN+	√*		
ypT1-3 ypN0		√**	

Примечание:
* Не очевидно для люминального А подтипа.
** Более очевидно для трижды негативного и Her2+ подтипов.

В настоящее время 2 рандомизированных исследования, призванных обеспечить солидный уровень доказательности комитету экспертов NCCN, производят набор больных в США. Первое набирает больных с T1-3N1 без признаков опухоли в лимфоузлах после неоадъювантной ХТ и мастэктомии для проведения ЛТ на грудную стенку и регионарные зоны или отказа от нее. Второе – Alliance – отбирает больных, не подходящих для первого исследования из-за наличия признаков жизнеспособной опухоли в лимфоузлах по данным биопсии сторожевого лимфоузла, и рандомизирует их либо в группу ЛТ, либо комбинации ее с аксиллярной лимфодиссекцией (уровни 1 и 2).

После многих лет дебатов появления результатов 3 крупных рандомизированных исследований и большого мета-анализа мы практически выяснили, какие больные нуждаются в адъювантной ЛТ после мастэктомии и сформировали рекомендации. Однако, вошедшая в широкую практику, неоадъювантная ХТ вновь спутала карты и сбила с толку врачей и пациенток. И вновь мы анализируем ретроспективные исследования и ждем новых проспективных результатов. Тем не менее, вполне может оказаться, что возможность отказа от ЛТ у пациенток при изначально пораженных лимфоузлах и клиническом ответе на ХТ может стать самым значительным, если не единственным, преимуществом неоадъвантной ХТ.

2. Как крупные исследования 2016 года способны повлиять на тактику ведения больных раком простаты низкого и промежуточного риска

Согласно официальной статистике по Российской Федерации [16], с 2005 года заболеваемость раком простаты возросла практически в 4 раза: с 43,1 до 128,4 случаев на 100 тысяч населения. При этом большинство опухолей выявляется, как правило, в возрасте между 65 и 74 годами и чаще всего в стадии локализованного процесса (в 2015 году у 55,2% больных диагностированы I и II стадии рака простаты), определяя, таким образом, своих обладателей преиму-

щественно в группы низкого (или даже очень низкого) и промежуточного риска. Мировые исследования, произведенные на основании аутопсий, тем не менее, демонстрируют, что опухоли простаты возникают гораздо раньше и гораздо чаще, нежели демонстрирует любая статистика, и при этом мужчины в течение длительного времени не имеют ни малейшего понятия об их существовании. Примерно у 29% мужчин в возрасте от 30 до 40 лет обнаруживаются маленькие злокачественные опухоли в простате, и этот процент возрастает до 64% в промежутке между 60 и 70 годами. При этом лишь 1 из 38 больных раком простаты умирает по данной причине, тогда как более 2/3 мужчин в возрасте за 70 продолжают жить с этой опухолью и погибают от других заболеваний.

Различия в потенциальной агрессивности этих опухолей, отчасти определяемая патоморфологами с использованием шкалы Глисон, могут являться причиной того, что часть опухолей персистирует десятилетиями, отличаясь медленным ростом, не метастазируя, никогда не обнаруживая себя симптомами и не угрожая жизни. Осознание того, что рак простаты с низкой степенью злокачественности способен вести себя столь индолентно, со временем привело к дискуссиям, не нанесет ли максимум вреда именно лечебное вмешательство в подобных ситуациях (операция, лучевая или гормональная терапия), которое однозначно спасло бы жизнь пациентам с опухолями высокой степени злокачественности. И хотя загадка, почему опухоли простаты низкой и высокой степени злокачественности столь по-разному ведут себя, до сих пор до конца не разгадана, определенные выводы в отношении тактики ведения пациентов научное сообщество все-таки сделало.

Специалисты NCCN в своих рекомендациях в отношении рака простаты не только низкого риска (опухоль T1-T2a, Gleason ≤6, уровень простатоспецифического антигена (ПСА) на момент диагностики ≤10 нг/мл), но даже и промежуточного (T2b-T2c, Gleason ≥7, ПСА – 10-20 нг/мл) советуют при выборе тактики решения, прежде всего, отталкиваться от ожидаемой продолжительности жизни пациента. Если она не превышает 10 лет, то можно ограничиться только наблюдением за данным больным без принятия каких-либо решительных мер специфического воздействия на опухоль. Если ожидаемая продолжительность жизни, скорее всего, превысит 10 лет, тогда можно рассматривать и другие варианты тактики ведения пациента, среди которых, впрочем, активное наблюдение (анализ крови на ПСА не чаще одного раза в шесть месяцев при наличии клинических проявлений, а также несколько других исследований) является не просто допустимой опцией, а первым из предлагаемых экспертами вариантов для больных раком простаты низкого риска. Активное наблюдение в данных ситуациях целесообразно как минимум по трем причинам:

1) Длительная «натуральная» история рака простаты низкого риска с продолжительным бессимптомным течением, скорее всего, подразумевает такое же латентное поведение опухоли на протяжении последующих лет жизни больного;

2) В руках врача есть весьма чуткий «инструмент», позволяющий диагностировать прогрессирование процесса – анализ на ПСА, а также ряд других информативных методов исследования, в частности МРТ малого таза, и др.;

3) Сценарий активного наблюдения за подобными пациентами во избежание «перелечивания» с развитием осложнений, характерных для любого вида лечения, расценивается как вполне безопасный: не более 1% больных низкого риска, наблюдаемых регулярно, имеют шанс умереть от рака простаты в течение 15 лет. И этот весомый аргумент был неоднократно подкреплен в течение 2016 года.

Сначала несколько слов о «перелечивании», осложнениях и роли лучевой терапии в этом. В крупном канадском популяционном исследовании, опубликованном в начале года в журнале Cancer, авторы поставили целью тщательно оценить риск развития колоректального рака у 14 164 больных раком простаты в качестве первичной опухоли, которые были пролечены за период с 1987 по 2009 годы и прослежены до момента диагностики колоректального рака или другой опухоли, смерти, эмиграции или окончания сроков исследования [17]. Эти пациенты были сопоставлены со сходными по возрасту мужчинами без подобного первичного диагноза в пропорции 1:5 (69 051 мужчин в группе сравнения). Риск колоректального рака оказался действительно выше среди больных раком простаты (HR 1,14; 95% CI, 1,02–1,27). При этом риск развития рака прямой кишки в целом был также выше, но особенно (вдвое!) среди тех, кто был пролечен методом лучевой терапии (HR, 2,06; 95% CI, 1,42–2,99), для которых дальнейшее регулярное обследование для исключения вторичной опухоли прямой кишки и ректо-сигмоидного отдела (колоноскопия) должно стать пожизненным. Причем данный риск даже возрастает со временем: по прошествии периода наблюдения свыше 10 лет он достигает 4,91! Это еще одна причина, почему стоит крайне взвешенно подходить к назначению лечения у больных раком простаты низкого риска, и среди всех возможных подходов лучевая терапия, особенно дистанционная, однозначно не должна стоять на первом месте.

Для сохранных больных с локализованными опухолями предстательной железы адекватно выполненная радикальная простатэктомия является методом, позволяющим избавить больного от опухоли и в большинстве случаев больше не прибегать ни к какому лечению. В рекомендациях NCCN именно радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией или без нее обозначены в качестве метода

выбора при раке простаты низкого и промежуточного риска, так же как и радикальная лучевая терапия в различных вариантах (дистанционная, брахитерапия либо сочетанная). До прошлого года убедительных данных 1 уровня доказательности каких-либо преимуществ того или иного из упомянутых методов над другим не существовало – пока не увидел свет крупный мета-анализ 19 исследований по данной проблеме, опубликованный в журнале European Urology в июле 2016 года опять-таки канадскими исследователями [18]. В анализ было включено огромное количество больных раком простаты низкого и промежуточного риска (118 830 пациентов) с основной целью: сравнить эффективность хирургического и лучевого лечения, опираясь на показатели общей и раково-специфической смертности. В исследованиях компонент лучевой терапии подразумевал в основном использование дистанционного облучения, реже – брахитерапии изолированно либо в сочетании с дистанционным. Полученные результаты способны обескуражить специалистов в тех центрах, где лучевая терапия применяется более регулярно для лечения подобных больных, нежели простатэктомия. Риск как общей смертности (HR 1,63, 95% confidence interval 1,54–1,73, p<0,00001), так и раково-специфической (HR 2,08, 95% confidence interval 1,76–2,47, p<0,00001) оказался значительно выше для пациентов, прошедших через облучение, чем для оперированных, причем анализ по подгруппам продемонстрировал ту же закономерность вне зависимости от группы риска рака простаты, режима облучения, его продолжительности и длительности периода наблюдения. Однако авторы корректно воздержались от каких-либо далеко идущих выводов (упомянув, тем не менее, что полученные данные, несомненно, должны быть обсуждены с пациентом при выборе метода лечения), поскольку на тот момент с нетерпением ожидались результаты рандомизированного исследования ProtecT, призванного поставить определенную точку во «взаимоотношениях» лучевой терапии, простатэктомии и активного наблюдения у больных раком простаты низкого и промежуточного риска.

Публикации о результатах данного исследования появились в журнале New England Journal of Medicine осенью 2016 года и затрагивали две основные темы: выживаемость и качество жизни [19, 20]. В промежутке между 1999 и 2009 годами 82 429 мужчин в возрасте от 50 до 69 лет прошли скрининговое тестирование на ПСА, у 2664 из них в итоге был диагностирован локализованный рак предстательной железы, и 1643 пациентов из этой группы согласились на рандомизацию в группы активного наблюдения (545), операции (553) и лучевой терапии (545). Главной целью исследования явилась раково-специфическая смертность за средний 10-летний период наблюдения, а вторичными – риск прогрессирования, метастазирования и смертности от всех случаев. Несмотря на некоторые слабые места исследования (протокол был разработан около 20 лет назад, МРТ малого таза не была включена в базовое обследование до и после лечения, за этот период изменилась и техника облучения/оперирования, и др.), достоверность данных не вызывает сомнений благодаря рандомизации, стандартизованности лечебных подходов и скрупулезным регулярным наблюдением за пациентами. В итоге за средний период наблюдения в 10 лет раково-специфическая смертность была весьма низка независимо от примененного подхода: всего зарегистрировано лишь 17 смертных случаев, 8 из них в группе активного наблюдения, 5 – в группе хирургического лечения, и 4 – в группе радиотерапии. При этом статистически достоверной разницы не зафиксировано (P=0,48). В добавление к тому, различия в общей смертности между группами были также статистически не значимы (P=0,87). Однако активное лечебное вмешательство приводило к снижению риска прогрессирования и метастазирования по сравнению с активным наблюдением, но, в то же время, как показывают данные по качеству жизни [20], 44% больных из группы наблюдения за весь период благополучно избежали радикального лечения и, соответственно, каких-либо осложнений. Вот в чем действительно наблюдались различия между группами, так это именно в отношении качества жизни пациентов. Так, наибольший стойкий негативный эффект на сексуальную функцию и состоятельность сфинктеров мочевыводящих путей оказало оперативное лечение, а также лучевая терапия, хотя и только в первые 6 месяцев после облучения с постепенным восстановлением. В то же время повреждение кишечника явилось эксклюзивным последствием только лучевой терапии. Все эти негативные эффекты активного лечения зеркально отразились и на общем качестве жизни. Тем не менее, в отношении частоты депрессии, обеспокоенности и общего восприятия действительности значимых отличий между группами отмечено не было.

Таким образом, 2016 год еще раз сурово подтвердил: выбор тактики ведения больных раком предстательной железы низкого риска – это компромисс, абсолютно отвергающий какую-либо авторитарность со стороны врача или пациента. Это обстоятельный, требующий времени, терпения и знаний разговор с обозначением всех возможных кратковременных и отсроченных, длительных эффектов активного лечения, определенных рисков активного наблюдения, влияния и тех и других на качество жизни, заканчивающийся в итоге выбором наиболее подходящего подхода, основанного на полной информированности больного.

2016: шаги к прогрессу

1. Как комбинация таргетной/иммунотерапии и лучевой терапии может изменить подход к ле-

чению радиорезистентных опухолей различных локализаций. Абскопальный эффект облучения

За последнее десятилетие появилось множество новых данных о драйверных мутациях, что привело к беспрецедентным успехам в лечении распространенных опухолей. Мы видим значительное улучшение показателей выживаемости, в частности, у больных со специфическими для немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) или меланомы мутациями, на которые можно действовать направленно. Проблема состоит в том, как наиболее оптимально состыковать таргетную терапию с локальным лечением, в частности, с лучевой терапией, в тех ситуациях, когда речь об оперативном лечении в силу распространенности процесса не идет, но при этом без локального воздействия лечение представляется неполноценным. Первый вопрос, который мы должны задать себе – а какова же природа кооперации между таргетными агентами и излучением?

Наиболее частая и логичная цель комбинирования системных химиотерапевтических агентов с облучением – радиосенсибилизация за счет усиления поражаемости опухолевых клеток цитотоксическими препаратами, причем механизмы взаимодействия могут быть разнообразны: ингибирование ферментов репарации ДНК вкупе с непосредственным повреждающим воздействием на молекулу ДНК, влияние на процессы реоксигенации клеток, синхронизация клеточного цикла и др. Однако есть и другие механизмы, через которые излучение и лекарственные препараты (в том числе и таргетные) могут совместно потенциировать клеточную гибель. Одна из таких моделей названа **пространственной кооперацией**. Суть ее в том, что ионизирующее излучение фокусируется на первичной опухоли, а лекарственный агент воздействует на отдаленные опухолевые клетки или очаги. В данном случае неважно, проводится ли лечение с использованием этих двух методов одновременно или последовательно. Существуеттакже **биологическая кооперация**: есть подгруппа опухолевых клеток, в большей степени чувствительных к действию излучения, и подгруппа клеток, чувствительных только к лекарственным препаратам, и, снова, вне зависимости от последовательности. Наконец, существует **временная (или преходящая) кооперация**. В данной модели излучение сенсибилизирует опухолевые клетки к последующей лекарственной терапии, при этом частично достигая цели, а дальнейшее введение лекарственного агента позволяет достичь полной стерилизации – либо наоборот. Это и есть основная задача одновременного химиолучевого лечения.

В отношении НМКРЛ практически все из известных таргетных препаратов, применяемых в лечении таких больных, к настоящему моменту были протестированы в комбинации с облучением, как минимум, в доклинических или клинических исследованиях I фазы. Наибольшее количество работ посвящено ингибиторам ангиогенеза и рецепторов эпидермального фактора роста: есть даже несколько исследований III фазы. Еще на рубеже веков в исследования in vitro и in vivo было обнаружено инверсное взаимоотношение между гиперэкспрессией дикого типа EGFR и опухолевым ответом на облучение [21, 22], и сигнальный путь рецептора EGFR был описан как путь классической радиорезистентности через целый ряд механизмов [23]. Следовательно, ингибирование рецепторов EGFR перекрывает сигнальные пути радиорезистентности и способствует увеличению противоопухолевой активности излучения через угнетение клеточного цикла, индукцию апоптоза и действие на ускоренно репопулирующие клетки. При этом клеточные линии НМКРЛ с соматической активирующей мутацией представляют собой высокочувствительный к облучению фенотип опухоли, и хотя в настоящее время данных о точном механизме взаимодействия излучения и ингибиторов тирозинкиназы при EGFR-мутантном подтипе крайне мало, ряд исследователей поддерживает версию аддитивного, нежели синергетического эффекта.

Однако большинство опубликованных исследований с различными представителями группы анти-EGFR в комбинации с облучением продемонстрировали результаты, как минимум, сопоставимые с традиционными режимами химиотерапии.

Несмотря на теоретическую логику (перестройка микрососудистого русла с последующей реоксигенацией опухоли, усиленный клеточный апоптоз вследствие индуцированных повреждений клеток эндотелия и др.), до сих пор комбинация лучевой терапии и ингибиторов ангиогенеза являла собой пример терапевтического фиаско в большинстве случаев. Бевацизумаб в исследовании II фазы по химиолучевому лечению продемонстрировал выраженную токсичность у большого числа больных, вплоть до образования трахеобронхиальных свищей [24]. Другие представители этой группы также не показали каких-либо преимуществ в комбинации с облучением. Но в любом случае, комбинация химиолучевого лечения с новыми терапевтическими агентами представляется весьма привлекательной терапевтической опцией для больных местнораспространенным НМКРЛ, а посему немалое количество исследований проводится в настоящее время.

Для рака пищевода таргетная терапия, как принято считать, и подавно находится лишь в начале большого пути, и до первых позитивных результатов пока еще далеко. В применении к плоскоклеточному раку и гастроэзофагеальной аденокарциноме пищевода к настоящему моменту описано и изучено несколько потенциальных опухолевых маркеров и мишеней, прежде всего имеющих отношение к регуляции роста (EGFR, HER2/neu, Ki-67),ангиогенезу (VEGF), воспалению (COX-2), контролю клеточной пролиферации (p16, p21, cyclinD1), апоптозу (p53, bax, bcl-2) и др.

Большинство из них изучались изолированно, как предикторы клинической эффективности, в частности, ответа на предоперационную химиотерапию и химиолучевое лечение.

Повышенная экспрессия EGFR, согласно иммуногистохимическим исследованиям, весьма часто наблюдается при раке пищевода, почти у 80% больных, при этом амплификация гена EGFR встречается, по данным разных авторов, в 8–30% случаев при гастроэзофагеальной аденокарциноме. Многочисленные исследования показали, что увеличенная экспрессия EGFR ассоциирована со статистически значимым снижением общей выживаемости больных раком пищевода. На основании этих выводов, в мире было инициировано большое количество исследований I–II фазы по применению малых молекул ингибиторов тирозинкиназы и моноклональных антител в лечении больных гастроэзофагеальным раком. Анализ, проведенный на основании биопсий, показал отсутствие корреляции между экспрессией EGFR и противоопухолевой активностью таргетных препаратов, а также их ограниченную активность у больных с плоскоклеточным раком при абсолютном отсутствии эффекта при аденокарциноме пищевода. Исследование III фазы RTOG 0436 (2014 год) по добавлению цетуксимаба к стандартной комбинации цисплатина и паклитаксела на фоне лучевой терапии не выявило преимуществ в плане клинического ответа или общей выживаемости [25]. Есть еще и другие исследования II–III фазы, продемонстрировавшие ухудшение общей выживаемости и более высокую токсичность с цетуксимабом, в результате чего препарат не рекомендован к применению для химиолучевого лечения рака пищевода. Видимо, исследователям еще только предстоит найти верное направление в практическом применении таргетных препаратов с лучевой терапией, коли теоретический базис подразумевает определенный успех данной комбинации.

Однако уже есть и весьма яркие и удачные случаи, к примеру, результаты ретроспективного исследования, выполненного в университете Колорадо [26]. В соответствии с практикой данного центра, больные с экстракраниальными олигометастазами ALK-позитивного НМКРЛ получали кризотиниб и затем стереотаксическую лучевую терапию при прогрессировании с целью локальной абляции. При вполне толерантной токсичности лечения одногодичный локальный контроль в очагах, не ответивших на лечение кризотинибом и облученных однократно в дозе ≥25 Гр либо <25 Гр, составил 100% и 60%, соответственно. Исследователи обнаружили, что стабилизация после облучения позволяет пролонгировать лечение кризотинибом, что коррелировало с улучшенными показателями общей выживаемости (2-летняя выживаемость при нахождении на кризотинибе свыше 12 месяцев либо менее 12 месяцев составила 72% и 12%, соответственно). Основная идея состояла в том, чтобы поддерживать в стабильном состоянии олигометастатический процесс без дальнейшего прогрессирования. Это как раз и есть великолепный пример биологической кооперации: в одном теле пациента присутствуют гетерогенные опухолевые очаги, и те из них, которые проявили резистентность к кризотинибу, подвергаются успешному воздействию лучевой терапией.

Еще один пример теоретически обоснованной комбинации интенсивного облучения с таргетной терапией при НМКРЛ с метастазами в головной мозг. Облучение головного мозга приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера за счет двухволновой гибели эндотелиальных клеток: раннего апоптоза (в течение ближайших 24 часов после воздействия ионизирующим излучением) и отсроченной митотической гибели вследствие повреждений молекулы ДНК (от 72 часов и на протяжении почти месяца после облучения). Подобные эффекты наблюдались при проведении лучевой терапии как на весь объем головного мозга (при минимальных дозах 20–30 Гр за 10–15 фракций), так и локального облучения метастатических очагов (как показывают доклинические исследования,доза в 10 Гр за фракцию и выше при фокусном стереотаксическом облучении-также способствует разрушению барьера). Логично предположить, что после облучения головного мозга проникающая способность лекарственных препаратов должна быть выше, хотя пока эти данные весьма противоречивы. Вполне возможно, что проникновение малых молекул ингибиторов тирозинкиназы окажется практически беспрепятственным, и комбинация облучения с ингибиторами EGFR будет являть собой пример преодоления вышеупомянутой радиорезистентности опухоли. Недавний совокупный анализ результатов 8 проспективных исследований, включающих 980 больных НМКРЛ с метастазами в головной мозг, получавших облучение на фоне эрлотиниба или гефитиниба, продемонстрировал значимое преимущество добавления этих препаратов в лечебную схему в плане объективного ответа (HR=1,56, P=0,0008), пролонгированного периода до интракраниального прогрессирования (HR=0,58, P=0,03) и медианы выживаемости (HR=0,68, P=0,04), хотя оценка результатов в соответствии с EGFR статусом авторами не предоставлялась [27].

В настоящее время инициировано и продолжает набор пациентов большое количество проспективных исследований по совместному применению таргетных препаратов различных групп, в том числе PARP и ALK ингибиторов, с лучевой терапией при местнораспространенном и метастатическом НМКРЛ, но период ожидания их результатов остается пока немалым. Видимо, пройдет еще много времени, прежде чем мы получим конкретные рекомендации в отношении оптимальных комбинаций, доз и временного

соотношения таргетных препаратов и ионизирующей радиации.

Возникает еще один весьма провокационный вопрос: способна ли лучевая терапия обеспечить нечто большее, чем просто локальное воздействие с целью влияния на локальный контроль? Что мы в действительности знаем о системных эффектах излучения? В исследовании из университета Чикаго [28] мыши с меланомой B16 подвергались однократному облучению в дозе 20 Гр; подобное воздействие даже на столь агрессивную радиорезистентную опухоль способно приводить к значительной регрессии. Однако авторы работали с диким типом мышей с обедненным составом Т-лимфоцитов. Нет ничего удивительного в том, что когда мы облучаем опухоль, то со временем получаем опухолевый ответ. Интереснее тот факт, что когда эксперимент проводится на животном с угнетенной иммунной системой, опухоль продолжает расти, даже при увеличении дозы облучения. Повторяя эксперименты, исследователи вновь и вновь убеждались, что в данной ситуации возможность контролировать опухолевый процесс с помощью излучения утрачивалась. Подобные исследования известны науке еще с конца 70-х годов прошлого века: Stone и соавторы, работая с животными с индуцированными фибросаркомами, определили дозу лучевой терапии, позволяющую контролировать более 50% опухолей [29]. Однако при стимулировании иммунной системы животного неочищенными бактериальными взвесями они отметили, что требуются гораздо меньшие дозы облучения для достижения такого же контроля и, наоборот, при введении животных в иммуносупрессию даже значительное повышение доз лучевой терапии не всегда способствовало контролю над опухолью. Видимо, существует некое взаимодействие с иммунной системой, что открывает новые горизонты для комбинации иммунопрепаратов и локального облучения и позволяет механистически представить себе то, что мы называем «абскопальный эффект» (эффект, проявляющийся не в месте облучения).

Известен яркий пример абскопального эффекта, клинический случай пожилой пациентки, которая получила химиолучевое лечение с последующей стереотаксической лучевой терапией (СЛТ) на два различных первичных очага аденокарциномы легких. До облучения у нее были обнаружены метастатические очаги в надпочечнике и плечевой кости, которые спонтанно регрессировали после СЛТ. Подобные типы ответа редки, но позволяют поддерживать теорию, что лучевая терапия, помимо ее прямого воздействия на молекулу ДНК, продуцирует иммуногенную клеточную гибель. То есть, по мере гибели опухолевых клеток высвобождается огромное количество опухолевых антигенов, которые стимулируют специфичный иммунный противоопухолевый ответ не только в области облученного очага, но и в отдалении, причем этот эффект однозначно более выражен при использовании аблативных доз лучевой терапии крупными фракциями, нежели при конвенциональном облучении [30].

Мы вступаем в эру иммунотерапии, эру широкого применения ингибиторов контрольных точек, активность которых однозначно не ограничивается только меланомой или НМКРЛ, известным большим количеством мутаций. Можем ли мы в перспективе комбинировать лучевую терапию с чекпойнт ингибиторами для улучшения показателей ответа на лечение, и какова в данном случае была бы модель взаимодействия? Потенциально, высокие дозы излучения способны стимулировать массивную клеточную гибель. Высвобождающиеся опухолевые антигены захватываются впоследствии детерминированными клетками с предоставлением антигенной информации специфичным Т-лимфоцитам, осуществляющим захват опухолевых клеток; они впоследствии способны не только воздействовать на первичную опухоль, но и на любые очаги диссеминации, поскольку циркулируют по всему организму. Ингибиторы контрольных точек действуют именно в данной точке приложения: при наличии опухолеспецифического захвата Т-лимфоцитами предотвращается нарушение регуляции Т-клеточного ответа. Модель кооперации основана на этом же. В отсутствии антигенов (если опухоль недостаточно иммуногенна) чекпойнт ингибиторы не работают. Однако если мы используем лучевую терапию для стимуляции увеличения количества антигенов и добиваемся иммуногенной клеточной гибели в опухолевом очаге, мы можем стимулировать активность Т-лимфоцитов и, следовательно, повысить эффективность ингибиторов контрольных точек. Немалое количество работ по данной проблеме опубликовано в течение последних пяти лет, в основном доклинических или исследований первой фазы, и это еще одно подтверждение огромного интереса к комбинации лучевой и иммунотерапии.

Иммунотерапия успела зарекомендовать себя в качестве четвертого оплота специфического противоопухолевого лечения. В настоящее время основное внимание будет уделяться предиктивным и прогностическим факторам ответа на терапию, пониманию механизма взаимодействия иммунотерапии и облучения и решению, как наилучшим образом внедрить иммунотерапию в радикальное и паллиативное лечение опухолей разных локализаций. Мы вступаем в новую эру, проходя через алгоритмы, основанные на стадировании, к решениям, базирующимся на биологии различных опухолей. Оптимальная стратегия все еще не определена, но тем интереснее представляется будущее для исследователя.

2. 2016: о новой роли лучевой терапии в лечении «традиционно» радиорезистентных опухолей

В завершение речь пойдет о возможностях лучевой терапии в лечении онкологических больных, которые

в подавляющем большинстве на момент диагностики признаются инкурабельными по причине невозможности оперативного лечения и неэффективности (как принято считать) других методов специфического воздействия. Гепатоцеллюлярная карцинома и внутрипеченочная холангиокарцинома – не часто встречающиеся опухоли из разряда первичных поражений печени, но крайне плохо поддающиеся лечению. Хирургический метод считается для них основным и чуть ли не единственно эффективным, однако, лишь 30% больных на момент диагностики признаются потенциально операбельными. Остальным 70% достаются, в лучшем случае, паллиативные методы локального воздействия (радиочастотная абляция) или паллиативная химиотерапия гемцитабином и цисплатином и не более 7–12 месяцев средней выживаемости. Лучевая терапия в рекомендациях традиционно упоминается одной строчкой под грифом «возможно» без конкретизации, ибо желающих заниматься столь неблагодарным делом – облучением печени – всегда было мало. Но, тем не менее, энтузиасты из числа радиотерапевтов облучали подобных пациентов на протяжении десятилетий. В 2016 году в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты нескольких исследований по данной проблеме. Одно из них, вышедшее из MD Anderson Cancer Center, представляет собой ретроспективный анализ результатов 3-D конформного облучения 79 больных с верифицированными внутрипеченочными опухолями со средним диаметром 7,9 см (от 2,2 до 17 см) за период с 2002 по 2014 годы [31]. Различные варианты фракционирования были применены исследователями в зависимости от облучаемого объема, и в пересчете на биологически эквивалентные дозы (БЭД) подавляющее число больных с крупными опухолями получили БЭД≤80,5 Гр, и 19 пациентов – более 80,5 Гр. Несмотря на то, что почти половина (48%) больных прогрессировали после лечения, исследователям удалось достичь показателей средней выживаемости и выживаемости без прогрессирования в 30 месяцев! При этом только подведенная доза лучевой терапии оказалась единственным предиктором для общей выживаемости и локального контроля. Больные с подведенной к очагу БЭД свыше 80,5 Гр (что возможно при использовании укороченных гипофракционированных режимов) имели 3-летний локальный контроль 78% против 45% тех, у кого БЭД были меньше; медиана выживаемости у интенсивно облученных больных не была достигнута за исследуемый период по сравнению с 27 месяцами из группы БЭД менее 80,5 Гр. Токсичность лечения оказалась вполне приемлемой и, что интересно, получение больными химиотерапии, как на этапе до облучения, так и после, не оказало влияния на общую выживаемость.

Исследователи из университета Мичиган сравнили свои результаты стереотаксического облучения неоперабельных очагов неметастатической гепатоцеллюлярной аденокарциномы (63 больных) с более традиционным паллиативным воздействием – радиочастотной абляцией (РЧА, 161 больной) и выяснили, что процент больных без локального прогрессирования в течение 1 и 2 лет оказался выше в группе стереотаксической лучевой терапии по сравнению с РЧА (97,4% и 83,8% против 83,6% и 80, 2%, соответственно). При этом успех лечения с РЧА зависел от размеров опухоли, тогда как для лучевой терапии размер особой роли не играл: для очагов более 2 см в диаметре период без локального прогрессирования был ниже для РЧА (HR, 3,35; P =0,025). Ранние осложнения лечения 3 степени и выше наблюдались у 11 больных после РЧА и в два раза реже при облучении [32].

Наконец, появились и проспективные результаты гипофракционированного облучения больных с гепатоцеллюлярной карциномой или внутрипеченочной холангиокарциномой – мультицентрическое исследование II фазы, с унифицированной методикой облучения и оценки результатов [33]. 83 пациента с опухолями размером 5 см в среднем (от 2 см до 12 см) получили гипофракционированное протонное облучение в средней дозе 58 Гр за 15 фракций, если очаги располагались в пределах 2 см от ворот печени, и 67,5 Гр за 15 фракций, если дальше 2 см. 2-летний локальный контроль составил 94,8% для первичных аденокарцином печени и 94,1% – для внутрипеченочных холангиокарцином, а 2-летняя выживаемость – 63,2% и 46,5%, соответственно. Похоже, лучевая терапия может стать достойной и разумной альтернативой хирургическому лечению. Осталось дождаться результатов исследований III фазы – и переломить отношение практикующих врачей, прежде всего, хирургов и радиотерапевтов, к данной патологии для того, чтобы хотя бы у части из подобных больных появился шанс на более долгую жизнь в стабильном состоянии.

Список литературы

1. *Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J.C, Andersson M., Bach F., Kjaer M., et al.,* for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. N Engl J Med 1997; 337: 949-955.

2. *Overgaard M., Jensen M.B., Overgaard J., Hansen P.S., Rose C., Andersson M., et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet. 1999; 353(9165): 1641-8.

3. *Ragaz J., Olivotto I.A., Spinelli J.J., Phillips N., Jackson S.M., Wilson K.S., et al.* Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(2): 116-26.

4. *Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J.* Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. RadiotherOncol. 2007; 82: 247-53.

5. *Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366(9503): 2087-106.

6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. Lancet 2014; 383: 2127–35.

7. *Taghian A., Jeong J.-H., Mamounas E., Anderson S., Bryan J., Deutsch M., Wolmark N.* Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J ClinOncol 2004; 22: 4247-4254.

8. *Taghian A.G., Jeong J.J., Mamounas E.P., Parda D.S., Deutsch M., Costantino J.P., Wolmark N.* Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J ClinOncol 2006; 24: 3927-3932.

9. *Recht A., Comen E.A., Fine R.E., et al.* Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. J Clin Oncol2016; 34: 4431-4442.

10. *Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D., et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. J ClinOncol 26: 778-785.

11. *Buchholz T.A., Tucker S.L., Masullo L., et al.* Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. J ClinOncol 2002; 20(1): 17-23.

12. *Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A., et al.* Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J ClinOncol 2004; 22: 4691-4699.

13. *McGuire S.E., Gonzalez-Angulo A.M., Huang E.H. et al.* Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieves a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2007; 68(4): 1004-9.

14. *Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J., et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J ClinOncol 2015; 30: 3960-3966.

15. *Mamounas E.P., Cortazar P., Zhang L., et al.* Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): Pooled-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). J ClinOncol 32, 2014 (suppl 26; abstr 61).

16. Под ред. *Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016,илл. – 236 с.

17. *Desautels D., Czaykowski P., Nugent Z., Demers A.A., Mahmud S.M., Singh H.* Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. Cancer 2016, 15; 122(8): 1254-60.

18. *Wallis C.J., Saskin R., Choo R., Herschorn S., Kodama R.T., Satkunasivam R., Shah P.S., Danjoux C., Nam R.K.* Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2016; 70(1): 21-30.

19. *Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsh E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.*; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15): 1415-1424.

20. *Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Walsh E., Blazeby J.M., Peters T.J., Holding P., Bonnington S., Lennon T., Bradshaw L., Cooper D., Herbert P., Howson J., Jones A., Lyons N., Salter E., Thompson P., Tidball S., Blaikie J., Gray C., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Davis M., Turner E.L., Martin R.M., Neal D.E.;* ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15): 1425-1437.

21. *Liang K., Ang K.K., Milas L., Hunter N., Fan Z.* The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2003; 57: 246–254.

22. *Akimoto T., Hunter N.R., Buchmiller L., Mason K., Ang K.K., Milas L.* Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. Clin Cancer Res. 1999; 5: 2884–2890.

23. *Khalifa J., Amini A., Popat S., Gaspar L.E., Faivre-Finn C.* Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies. Journal of Thoracic Oncology 2016; 11(10): 1627-1643.

24. *Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A., et al.* Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. J ClinOncol 2010; 28: 43-8.

25. *Kachnic L.A., Moughan J., Suntharalingam M., Ilson D.H., Konski A.A., Burrows W., Anker C., Bar Ad V., Thakrar H.V., Hayes J.P., Gore E.M., Kavadi V.S., Komaki R.U., Raben A., Giguere J.K., Pollock J., Greenberger J.S., Videtic G.M., Roof K.S., Watkins Bruner D.* Patient-reported outcomes (PROs) in NRG Oncology/RTOG 0436: a Phase 3 trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for esophageal cancer treated without surgery. Int J RadiatOncolBiol Phys 2016, 96(2): S31.

26. *Gan G.N., Weickhardt A.J., Scheier B., Doebele R.C., Gaspar L.E., Kavanagh B.D., Camidge D.R.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2014 Mar 15; 88(4): 892-8.

27. *Luo S., Chen L., Chen X., Xie X.* Evaluation on efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors plus radiotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Oncotarget. 2015; 6: 16725–16734.

28. *Lee Y., Auh S.L., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y., Beckett M., Sharma R., Chin R., Tu T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X.* Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood. 2009 Jul 16; 114(3): 589-95.

29. *Stone H.B., Peters L.J., Milas L.* Eff ect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fi brosarcoma. J Natl Cancer Inst 1979; 63: 1229–35.

30. *Siva S., Callahan J., MacManus M.P., Martin O., Hicks R.J., Ball D.L.* Abscopal effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non–small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2013; 8(8): e71-72.

31. *Tao R., Krishnan S., Bhosale P.R., Javle M.M., Aloia T.A., Shroff R.T., Kaseb A.O., Bishop A.J., Swanick C.W., Koay E.J., Thames H.D., Hong T.S., Das P., Crane C.H.* Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J ClinOncol 2016; 34: 219-226.

32. *Wahl D.R., Stenmark M.H., Tao Y., Pollom E.L., Caoili E.M., Lawrence T.S., Schipper M.J., Feng M.* Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J ClinOncol. 2016; 34(5): 452-9.

33. *Hong T.S., Wo J.Y., Yeap B.Y., Ben-Josef E., McDonnell E.I., Blaszkowsky L.S., Kwak E.L., Allen J.N., Clark J.W., Goyal L., Murphy J.E., Javle M.M., Wolfgang J.A., Drapek L.C., Arellano R.S., Mamon H.J., Mullen J.T., Yoon S.S., Tanabe K.K., Ferrone C.R., Ryan D.P., DeLaney T.F., Crane C.H., Zhu A.X.* Multi-institutional phase ii study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J ClinOncol 2016; 34: 460-468.

References

1. *Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J.C, Andersson M., Bach F., Kjaer M., et al.,* for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. N Engl J Med 1997; 337: 949-955.

2. *Overgaard M., Jensen M.B., Overgaard J., Hansen P.S., Rose C., Andersson M., et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet. 1999; 353(9165): 1641-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09201-0. PMID: 10335782.

3. *Ragaz J., Olivotto I.A., Spinelli J.J., Phillips N., Jackson S.M., Wilson K.S., et al.* Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(2): 116-26. doi: 10.1093/jnci/djh297. PMID: 15657341.

4. *Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J.* Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. RadiotherOncol. 2007; 82: 247-53.

5. *Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366(9503): 2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7. PMID: 16360786.

6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. Lancet 2014; 383: 2127–35.

7. *Taghian A., Jeong J.-H., Mamounas E., Anderson S., Bryan J., Deutsch M., Wolmark N.* Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J ClinOncol 2004; 22: 4247-4254. doi: 10.1200/JCO.2004.01.042. PMID: 15452182.

8. *Taghian A.G., Jeong J.J., Mamounas E.P., Parda D.S., Deutsch M., Costantino J.P., Wolmark N.* Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J ClinOncol 2006; 24: 3927-3932.

9. *Recht A., Comen E.A., Fine R.E., et al.* Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. J ClinOncol2016; 34: 4431-4442.

10. *Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D., et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. J ClinOncol 26: 778-785. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235. PMID: 18258986.

11. *Buchholz T.A., Tucker S.L., Masullo L., et al.* Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. J ClinOncol 2002; 20(1): 17-23.

12. *Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A., et al.* Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J ClinOncol 2004; 22: 4691-4699. doi: 10.1200/JCO.2004.11.129. PMID: 15570071.

13. *McGuire S.E., Gonzalez-Angulo A.M., Huang E.H. et al.* Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieves a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2007; 68(4): 1004-9.

14. *Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J., et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J ClinOncol 2015; 30: 3960-3966. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23032615.

15. *Mamounas E.P., Cortazar P., Zhang L., et al.* Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): Pooled-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). J ClinOncol 32, 2014 (suppl 26; abstr 61).

16. *Kaprin A.D., Starinskyi V.V., Petrova G.V. (ed.)*. Status of cancer care of Russian population in 2015. M., Moscow Research Institute of Oncology named after Herzen, Clinic. 2016: 236.

17. *Desautels D., Czaykowski P., Nugent Z., Demers A.A., Mahmud S.M., Singh H.* Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. Cancer 2016, 15; 122(8): 1254-60. doi: 10.1002/cncr.29919. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26919270.

18. *Wallis C.J., Saskin R., Choo R., Herschorn S., Kodama R.T., Satkunasivam R., Shah P.S., Danjoux C., Nam R.K.* Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2016; 70(1): 21-30.

19. *Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsh E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.*; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15): 1415-1424.

20. *Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Walsh E., Blazeby J.M., Peters T.J., Holding P., Bonnington S., Lennon T., Bradshaw L., Cooper D., Herbert P., Howson J., Jones A., Lyons N., Salter E., Thompson P., Tidball S., Blaikie J., Gray C., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Davis M., Turner E.L., Martin R.M., Neal D.E.;* ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15): 1425-1437.

21. *Liang K., Ang K.K., Milas L., Hunter N., Fan Z.* The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2003; 57: 246–254. PMID: 12909240.

22. *Akimoto T., Hunter N.R., Buchmiller L., Mason K., Ang K.K., Milas L.* Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. Clin Cancer Res. 1999; 5: 2884–2890. PMID: 10537357.

23. *Khalifa J., Amini A., Popat S., Gaspar L.E., Faivre-Finn C.* Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies. Journal of Thoracic Oncology 2016; 11(10): 1627-1643.

24. *Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A., et al.* Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. J ClinOncol 2010; 28: 43-8. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7353. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19901100.

25. *Kachnic L.A., Mougban J., Suntharalingam M., Ilson D.H., Konski A.A., Burrows W., Anker C., Bar Ad V., Thakrar H.V., Hayes J.P., Gore E.M., Kavadi V.S., Komaki R.U., Raben A., Giguere J.K., Pollock J., Greenberger J.S., Videtic G.M., Roof K.S., Watkins Bruner D.* Patient-reported outcomes (PROs) in NRG Oncology/RTOG 0436: a Phase 3 trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for esophageal cancer treated without surgery. Int J RadiatOncolBiol Phys 2016, 96(2): S31.

26. *Gan G.N., Weickhardt A.J., Scheier B., Doebele R.C., Gaspar L.E., Kavanagh B.D., Camidge D.R.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2014 Mar 15; 88(4): 892-8.

27. *Luo S., Chen L., Chen X., Xie X.* Evaluation on efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors plus radiotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Oncotarget. 2015; 6: 16725–16734. doi: 10.18632/oncotarget.4264. PMID: 26057469.

28. *Lee Y., Auh S.L., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y., Beckett M., Sharma R., Chin R., Tu T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X.* Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood. 2009 Jul 16; 114(3): 589-95.

29. *Stone H.B., Peters L.J., Milas L.* Eff ect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fi brosarcoma. J Natl Cancer Inst 1979; 63: 1229–35. PMID: 291749.

30. *Siva S., Callahan J., MacManus M.P., Martin O., Hicks R.J., Ball D.L.* Abscopal effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non–small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2013; 8(8): e71-72.

31. *Tao R., Krishnan S., Bhosale P.R., Javle M.M., Aloia T.A., Shroff R.T., Kaseb A.O., Bishop A.J., Swanick C.W., Koay E.J., Thames H.D., Hong T.S., Das P., Crane C.H.* Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J ClinOncol 2016; 34: 219-226. doi: 10.1200/JCO.2015.61.3778. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26503201.

32. *Wahl D.R., Stenmark M.H., Tao Y., Pollom E.L., Caoili E.M., Lawrence T.S., Schipper M.J., Feng M.* Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J ClinOncol. 2016; 34(5): 452-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4925. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26628466.

33. *Hong T.S., Wo J.Y., Yeap B.Y., Ben-Josef E., McDonnell E.I., Blaszkowsky L.S., Kwak E.L., Allen J.N., Clark J.W., Goyal L., Murphy J.E., Javle M.M., Wolfgang J.A., Drapek L.C., Arellano R.S., Mamon H.J., Mullen J.T., Yoon S.S., Tanabe K.K., Ferrone C.R., Ryan D.P., DeLaney T.F., Crane C.H., Zhu A.X.* Multi-institutional phase ii study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J ClinOncol 2016; 34: 460-468. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2710. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668346.

© Д.Б. Корман, 2017
УДК 616-006:65.032
ББК 55.6-52

ФБГУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануля РАН» (Москва, Россия)

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ

Д.Б. Корман

REPURPOSING DRUGS IN ONCOLOGY

Д.Б. Корман
Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией количественной онкологии,
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Косыгина 4.
Тел.: (495) 939-74-51,
E-mail: davidkorman@mail.ru.

D.B. Korman
Professor, Doctor of Medicine,
Head of Oncology Laboratory,
N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS,
119334, Russia, Moscow, Kosygina str.4.
Phone: (495) 939-74-51,
E-mail: davidkorman@mail.ru.

Перепрофилирование (перепозиционирование) лекарств для онкологии – это поиск препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, среди известных и широко применяемых лекарственных средств для лечения разных (неопухолевых) заболеваний. В списке международного проекта «Repurposin drugs in oncology» (ReDO) числится более 70 разных лекарств – потенциальных кандидатов для перепрофилирования. В обзоре анализируются данные о противоопухолевых свойствах, мишенях и механизмах противоопухолевого действия 5 лекарственных средств (нитроглицерин, диклофенак, метформин, циметидин, мебендазол), считающихся перспективными для перепрофилироания.
Ключевые слова: *перепрофилирование лекарств, онкология, нитроглицерин, диклофенак, метформин, циметидин, мебендазол.*

Drug repurposing (repositioning) is the process of developing new indications for existing drugs. The aim of repurposing drugs in oncology is applying existing, well-characterized and well-used non-cancer drugs as agents in anticancer treatment. The present review summarized recent information about the anti-cancer effects and mechanisms of anti-cancer action for several drugs, commonly used for other medical indications (nitroglycerin, diclofenac, metformin, cimetidine, mebendazole).
Keywords: *drug repurposing, oncology, nitroglycerin, diclofenac, metformin, cimetidine, mebendazole.*

В последние годы научное сообщество увлечено идеей поиска препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, среди лекарств, одобренных для лечения других заболеваний. Это направление может оказаться весьма перспективным, а также повысит доступность новых недорогих средств лечения опухолей для онкологических больных.

Бельгийским противораковым фондом совместно с американской организацией «Global Cures» организован международный проект «Перепрофилирование лекарств в онкологии («Repurposing drugs in oncology», ReDO). В рамках этого

проекта среди лекарств, используемых для лечения других заболеваний, проводится поиск препаратов, которые могут быть использованы в практической онкологии («репозиционирование»), пусть даже как дополнение к стандартному лечению злокачественных опухолей [1].

Такое направление исследований считается весьма актуальным, поскольку стоимость создания новых противоопухолевых препаратов огромна. Так, в 2014 г. не было одобрено ни одного нового препарата со стоимостью лечения менее $100 тыс. за курс. Вероятность обнаружения эффективного препарата среди вновь создаваемых невысока – из новых препаратов, отобранных для I фазы клинических испытаний в 2003–2011 гг., лишь 6,7% получили одобрение FDA. Обнаружение препаратов с противоопухолевой активностью среди уже существующих лекарственных средств может существенно снизить затраты на лечение онкологических больных, поскольку эти лекарства, как правило, дешевы, хорошо изучены и к тому же их их безопасность уже доказана.

Перспективность такого подхода обоснована предположением о высокой вероятности воздействия многих лекарств, как биологически активных соединений, не только на специфические для того или иного заболевания мишени, но и на мишени, значимые с точки зрения роста опухолей.

Примером успешного перепрофилирования лекарства для онкологии может служить талидомид, который изначально создавался как средство предупреждения утренней тошноты беременных, а теперь, несмотря на печальную историю, известную как «талидомидовая трагедия», применяется при лечении множественной миеломы.

В списке проекта ReDO фигурирует более 70 лекарственных средств различного назначения, для которых, по мнению организаторов проекта, имеются доказательные экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие их противоопухолевую эффективность. Но как правило, до официального одобрения этих лекарств в качестве противоопухолевых средств и включения их в стандарты лечения больных раком дело не доходит. Организаторы проекта считают, что это обусловлено нежеланием фармацевтических компаний финансировать исследования, необходимые для получения одобрения таких лекарств регуляторными инстанциями – ведь это не приносит выгоды. Обычно и госструктуры не проявляют интереса к подобным исследованиям. Не случайно V.P. Sukhatme, соучредитель Global Cures и профессор Гарвардской медицинской школы, называет эти препараты «финансовыми сиротами, ищущими признания». Пока единственным источником финансирования подобных исследований в рамках проекта ReDo остаются благотворительные фонды, целью которых является получение официального одобрения лекарств, отобранных в качестве противоопухолевых средств.

Кандидаты для включения в проект должны соответствовать нескольким критериям [1]:

– включаются хорошо известные лекарственные средства с многолетним опытом широкого клинического применения;

– препараты должны быть малотоксичными при длительном хроническом использовании;

– для кандидатов должны быть установлены механизмы действия, при этом не обязательно они должны обладать прямым цитотоксическим эффектом, но и антиангиогенным, ингибировать определенные сигнальные пути, воздействовать на микроокружение опухолей;

– иметь убедительные доказательства противоопухолевой активности, полученные в экспериментах in vitro и in vivo и клинически (эпидемиологические исследования, клинические испытания, описания отдельных случаев):

– выбранные препараты обладать противоопухолевой активностью в физиологически приемлемых и, не токсических дозах, а также в способах применения.

В таблице 1 приведена часть списка ReDO. В таблицу включены лекарства, отобранные для настоящего обзора, для которых уже накоплен весьма обширный объем информации об их противоопухолевых свойствах, мишенях и механизмах воздействия на опухоль.

Таблица 1. ***Лекарственные средства перспективные для перепрофилирования для онкологии из списка ReDO***

Препарат	Тип действия	Показания к применению
Нитроглицерин	Вазодилятатор	Стенокардия
Диклофенак	Нестероидный противовоспалительный препарат	Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, противоревматическое действие
Метформин	Гипогликемическое	Сахарный диабет 2 типа
Циметидин	Антагонист Н2-рецепторов	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, синдром Золлингера-Эллисона
Мебендазол	Антигельминтный	Глистные инвазии

Нитроглицерин

Основным показанием к медицинскому применению нитроглицерина (НГ) является стенокардия, а основным фармакологическим эффектом препарата считается вазодилятация, в первую очередь коронарных артерий. Этот эффект обусловлен генерацией оксида азота (NO) при участии митохондриальной альдегиддегидрогеназы *(NO)* (известно, что нитроглицерин – донор NO). Оксид азота легко проникает в клетку и клеточные мембраны, где реагирует с различными молекулами. NO является важной регуляторной молекулой, участвующей в регуляции многих биохимических процессов, помимо вазодилятации: в их числе пролиферация и дифференцировка, клеточная гибель [2].

Некоторые их этих процессов могут рассматриваться, как мишени для воздействия на опухоль. Ниже приведены основные мишени и механизмы противоопухолевого действия НГ, установленные в экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo [2].

– Снижение уровня гипоксического фактора 1α (HIF-1α) в гипоксических опухолевых тканях и связанное с этим антиангиогенное и проапоптотическое действие;

– Подавление экспрессии лиганда программируемой гибели (PD-L1), индуцированной HIF-1α, и вызванная этим регуляция популяции Т-лимфоцитов и усиление литического эффекта макрофагов;

– Прямое проапопототическое действие на опухолевые клетки (выход из митохондрий цитохрома С, активация каспаз, усиление экспрессии Fas-рецептора, снижение уровня эндогенных ингибиторов апоптоза);

– Индукция вазодилятации в опухоли, ведущая к лучшему проникновению в нее противоопухолевых препаратов.

Некоторые из этих механизмов могут способствовать повышению эффекта химиотерапии при сочетании противоопухолевых препаратов с НГ.

Известно, что гипоксия является одной из причин резистентности к некоторым противоопухолевым препаратам. В опытах на клеточных линиях рака предстательной железы человека PC-3 и DU-145 и рака молочной железы MDA-MB-213 показано, что инкубация опухолевых клеток в условиях гипоксии с низкими концентрациями НГ восстанавливает чувствительность клеток к доксорубицину и паклитакселю. На ксенографтах рака предстательной железы PC-3 показано, что в/бр введение доксорубицина и трансдермальное введение НГ на 55% сильнее тормозит рост опухоли по сравнению с применением одного доксорубицина [2].

В опытах с перевиваемой карциномой Льюиса показано, что сочетание пеметрекседа с НГ увеличивает эффективность пеметрекседа; одновременное введение ингибитора генерации NO значительно уменьшает этот эффект [2].

Сложности использования НГ в качестве противоопухолевого средства связаны с тем, что NO может воздействовать на опухоль как ингибитор, так и промотор опухолевого роста в зависимости от концентрации, микроокружения и типа клеток. Показано, что низкие концентрации NO (<100nM) усиливают ангиогенез, пролиферацию и резистентность к апоптозу, тогда как высокие концентрации (> 500nM) усиливают цитотоксичность и апопотоз [3].

Одним из указаний на эффективность применения НГ у онкологических больных считают результаты нескольких ретроспективных клинических исследований, в ходе которых было обнаружено, что эффективность химиотерапии обычно была выше у больных, которым химиотерапия проводилась на фоне приема НГ в связи со стенокардией по сравнению с больными, которые НГ не получали.

Кроме того, удалось провести несколько проспективных исследований, в которых рассматривалась возможность повышения эффективности химиотерапии при добавлении к ней НГ. Большая часть этих исследований была выполнена при немелколкеточном раке легкого (НМКРЛ). НГ применялся в виде пластыря, обеспечивающего постоянное регулируемое поступление препарата в кровь.

Результаты этих исследований противоречивы. В рандомизируемом контролируемом исследовании II фазы, проведенном в Японии, оценили эффективность у ранее нелеченых больных НМКРЛ IIIB/IV ст. винрельбина и цисплатина при добавлении к этому дуплету НГ (по 25 мг/день в течение 5 дней каждого цикла химиотерапии, начиная за 3 дня до цикла). Объективный эффект (ОЭ) регистрировался достоверно чаще у 60 больных, получавших НГ, чем у 60 больных с плацебо-пластырем (72% и 43%, p<0,001). У этих больных были также выше медиана времени до прогрессирования (ВП) (327 и 185 дней, p=0,002) и медиана общей выживаемости (ОВ) (413 и 289 дней, p<0,001). Сравниваемые группы различались по побочным явлениям только по более частой головной боли 1-2 ст в первой группе (30% и 2%) [2].

Иследование по такому же протоколу повторено в Германии, включено 66 пациентов. ОЭ отмечен у 35,3% больных, получавших НГ, и у 18,8% пациентов в контрольной группе. Однако различий во ВП и ОВ, а также в побочных явлениях в этом исследовании не отмечено [2].

При добавлении НГ к химиотерапии доцетакселом и карбоплатином 29 больным распространенным НМКРЛ ОЭ был получен у 59% больных, что, по мнению авторов, отличается от обычной эффективности этой комбинации (24–36%). Авторы полагают, что НГ увеличивает чувствительность опухоли к химиотерапии. Следует отметить, что у этих больных отмечено достоверное уменьшение уровня VEGF в плазме по сравнению с исходным уровнем [2].

В нерандомизированном исследовании, выполненном в Мексике (35 больных местнораспространенным НМКРЛ), показано, что добавление НГ к химиолучевой терапии (облучение + винорельбин с цисплатиной) приводит к увеличению ОВ только в группе пациентов, у которых терапия привела к снижению исходного уровня VEGF более чем на 50%. У этих больных 2-летняя выживаемость составила 42,9 мес. против 19,5 мес. при снижении уровня VEGF <50% [2].

Однако в рандомизированном исследовании NVALN 12 (233 пациента) добавление НГ к комбинации паклитаксела, карбоплатина и бевацизумаба не привело к улучшению результатов. Более того, все параметры эффективности были хуже в группе НГ, хотя статистически различия были незначимы. ОЭ был зарегистрирован у 30% больных, получавших НГ, и у 45% в контрольной группе. Медиана ВП составили 5,0 и 6,8 мес., медиана ОВ – 9,5 и 11,6 мес. соответственно [4].

В комментариях к исследованию NVALT 12 отмечается, что отсутствие эффекта может быть связано с применением в этом исследовании бевацизумаба, который уменьшает проницаемость сосудов и поэтому может нивелировать эффект НГ. Известно также, что бевацизумаб индуцирует гипоксию и увеличивает экспрессию HIF-1α, что потенциально может снизить антигипоксическое и проапоптотическое действие НГ. Кроме того, в этом исследовании использовались меньшие дозы НГ (15 мг/день), чем в других исследованиях [2].

Увеличения эффективности комбинации карбоплатина с паклитакселом или гемзаром при НМКРЛ III-IV стадии при добавлении НГ к химиотерапии 1-й линии не отмечено также в многоцетровом рандомизированном исследовании III фазы NITRO, выполненном в Австралии, Новой Зеландии и Японии. В исследование было включено 345 пациентов, НГ применялся в дозе 25 мг в течение 5 дней каждого цикла химиотерапии (начиная за 2 дня до цикла). В группе НГ ОЭ зарегистрирован в 31% случаев, медиана ВП составила 5,0 мес., медиана ОВ – 11,0 мес. В группе без НГ эти цифры составили 30%, 4,8 мес. и 10,3 мес. соответственно [5].

Еще одно исследование эффективности добавления НГ к комбинации паклитаксела и карбоплатина при НМКРЛ на сегодняшний день продолжается. Исследование эффективности добавления НГ к химиолучевому лечению больных НМКРЛ ведется в Нидерландах [2].

В проспективном исследовании, выполненном в Канаде, изучали влияние трансдермального введения НГ в низких дозах (0,03 мг/час) в течение 2 лет на динамику изменения уровня ПСА у больных раком предстательной железы. В исследование было включено 29 пациентов, у которых был зарегистрирован рост уровня ПСА после операции или лучевой терапии. Запланированное 2-летнее лечение закончили 17 больных, у 3 (10%) было документированное прогрессирование. Обнаружено, что применение НГ замедлило темп роста ПСА – время удвоения уровня ПСА увеличилось с 13,3 мес. до применения НГ до 31,8 мес. В соответствующей контрольной группе больных, не получавших НГ, время удвоения ПСА составило 12,8 мес.[2].

В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в Китае, изучали влияние НГ на эффективность хемоэмболизации печени у больных гепатоцеллюлярным раком печени. НГ вводили в дозе 100 мкг через катетер перед введением липокаина/доксорубицина. Обнаружено, что введение низкой дозы НГ увеличивает объем липокаина, остающегося в опухоли, и ведет к более значительному сокращению размеров опухоли по сравнению с контролем [2].

В небольшом исследовании I фазы (13 пациентов) полная морфологическая регрессия опухоли при добавлении НГ к неоадъювантой химиолучевой терапии рака прямой кишки зарегистрирована в 17% случаев, что, по мнению исследователей, не отличается от исторического контроля [6].

Хотя результаты клинического изучения НГ неоднозначны, организаторы проекта ReDO считают его перспективным для включения в стандарты лечения больных раком, в первую очередь НМКРЛ, а также раком предстательной железы, колоректальным раком, раком молочной и поджелудочной желез. Для реализации этого проводят новые исследования, в которых планируется изучать сочетания с разными препаратами и по разным схемам [2].

Диклофенак

В проект ReDO включено исследование нестероидных противоопухолевых препаратов (НСПВП). Решение об этом принято на основании результатов ретроспективных клинических наблюдений, указывающих на более благоприятное течение опухолевого процесса у онкологических больных, регулярно получающих эти препараты по поводу различных заболеваний. Кроме того, в настоящее время накоплены данные экспериментальных исследований, свидетельствующих о противоопухолевых свойствах этих лекарственных средств. Еще одним аргументом в пользу признания перспективности исследования противоопухолевых свойств НСПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы-2 (COX-2), считается гиперэкспрессия COX-2, обнаруженная в ряде опухолей человека. COX-2 является лимитирующим ферментом в образовании простагландина E2, который играет важную роль в возникновении и развитии опухолей, промотируя пролиферацию и выживаемость клеток, ангиогенез и ингибируя апоптоз и противоопухолевый иммунный ответ,. Гиперэкспрессия простагландина E2 приводит к гиперэкспрессии ряда

киназ сигнального каскада трансдукции митогенных сигналов (EGFR, PI3K, ERK). Подавление продукции простагландина E2 ведет к подавлению трансдукции этих сигналов, к ингибированию опухолевого неоангиогенеза.

Из всех изученных НСПВП наибольшее внимание в качестве лекарственного средства в онкологии уделено диклофенаку (ДФ), ввиду его доступности и хорошо изученного профиля безопасности. Показано, что ДФ уменьшает содержание COX-2 более чем на 90%. [7].

Впервые о противоопухолевой активности ДФ сообщено в 1982 г, когда в экспериментах на крысах с индуцированными 20-метилхолантреном опухолями (фибросаркома, гепатома) было обнаружено, что применение ДФ приводит к замедлению роста опухолей и уменьшению степени их васкуляризации [7].

Существенная антипролиферативная активность ДФ в отношении клеток колоректального рака человека (ID_{50} – 37-170 μM) показана в нескольких клеточных линиях этой опухоли (HT-29, SW 480. DLD-1) В экспериментах in vitro с клетками рака толстой кишки мышей C-26 показано, что 6-дневная инкубация клеток с ДФ ведет к дозо-зависимому апоптозу клеток. Пероральное введение ДФ в течение 12 дней, начиная с 4-го дня после трансплантации мышам C-26, значительно тормозило рост опухоли [7].

Антипролиферативный эффект ДФ (при IC_{50} – 100-600μM) показан на панели клеточных линий нейробластомы; отмечен каспазо-зависимый апоптоз, развивающийся по митохондриальному пути. В опытах in vivo с ксенографтами нейробластомы SH-SY5Y при пероральном введении ДФ достоверное замедление роста опухоли зарегистрировано уже через 2 дня после начала применения ДФ. К моменту гибели мышей вес опухоли (0,21-0,22 гр) был достоверно меньше по сравнению с контрольными мышами (1,56 гр.) [7].

Выраженное антипролиферативное действие ДФ показано на нескольких клеточных линиях рака яичников человека (SKOV-3, CaOV-3, SW 626, 3M2, HEY, OVCAR 5, UCI-101). Дозо-зависимая гибель клеток происходила на фоне блока клеточного цикла S/G2, накопления клеток в S-фазе и фрагментации ДНК. Однако в опытах in vivo с перевиваемым раком яичников (HeY) противоопухолевый эффект в/бр введения ДФ 2 раза в неделю в дозе 18мг/кг был незначительным – торможение роста опухоли по сравнению с контролем составило всего 20–30% (p=0,02) [7].

Противоопухолевая активность ДФ зарегистрирована в опытах с трансплантированным раком поджелудочной железы PANCO2. Пероральное введение ДФ в дозе 30 мг/кг/день, начиная с 3-го дня после трансплантации, в течение 11 дней тормозило рост опухоли на 60% по сравнению с контролем (p<0,01). В леченых опухолях отмечено усиление апоптоза, снижение уровня VEGF, уменьшение плотности микрососудов и морфологические изменения сосудов. Следует отметить, что инкубация этих клеток in vitro в присутствии ДФ не приводит к апоптозу опухолевых клеток [7].

На панели клеточных линий мышиной глиомы (GL261) и глиобластомы человека (HTZ-348, 487MG, A172) показано, что ДФ блокирует клеточный цикл в G2/M и подавляет пролиферацию с IC_{50} – 50-200μM. Введение ДФ в дозе 25 мг/кг мышам с трансплантированной глиомой GL261 привело к достоверному увеличению медианы длительности жизни мышей (30,5 дней против 24 дня в контроле [7].

ДФ достоверно подавляет рост меланомы B-16 при применении через 14 дней после транслантации опухоли, когда её объем достигал 50–80 мм^3. В/бр введение ДФ в дозе 15 мг/кг ч/день достоверно тормозило рост опухоли, причем эффект начал проявляться спустя 3 дня после начала лечения. К 23-му дню эксперимента вес опухоли у животных в контроле более чем в 3 раза превышал вес опухоли у мышей, получавших ДФ [7].

На 9 клеточных линиях меланомы исследовали цитотоксичность более 300 комбинаций разных ингибиторов тирозин-киназы (EGFR, IGFR, VEGFR) и других внутриклеточных киназ (MEK, SRK, PKC, PI3K, CDK, mTOR) с ингибиторами других внутриклеточных ферментов (гистоновые деацетилазы, липооксигеназы, циклооксигеназы, топоизмеразы). Наибольший синергетический цитотоксический эффект отмечен при комбинации мультикиназного ингибитора сорафениба с ДФ. Цитотоксичность сорафениба в дозе 2,5 μM на BRAF V600E клеточной линии DM331 составляла менее 20%, ДФ в дозе 50μM не обладал цитотоксичностью, а цитотоксичность комбинации этих препаратов в тех же дозах составляла 75% [7].

Синергизм действия сорафениба и ДФ показан также в экспериментах по прямому определению гибели клеток. Через 3 дня после инкубации клеток меланомы DM331 с ДФ гибели клеток не наблюдали, после инкубации с сорафенибом гибель клеток была незначительной, комбинация сорафениба с ДФ привела к тотальной гибели клеток [7].

Значительное усиление цитотоксичности сорафениба при сочетании с ДФ показано также на клеточной линии гепатоцеллюлярного рака человека HepG2, при этом инкубация клеток с обоими препаратами привела к достоверному увеличению экспрессии проапоптотического белка Bax (сам по себе сорафениб не влияет на экспрессию Bax) [7].

Ещё один механизм противоопухолевого действия ДФ, помимо ингибирования COX, обусловлен ингибированием экспрессии транскрипционного фактора MYC, регулирующего экспрессию 15% всех генов, и играющего ключевую роль в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Гиперэкспрессия MYC ведет, в частности, к повышению продукции гликолитических ферментов – глюкозо-транспортера 1 (GLUT1) и лактатдегидрогеназы A (LDHA). Усиленное

потребление глюкозы и гликолиз являются характерной чертой опухолей, известной еще со времен О. Варбурга. Все это делает MYC перспективной мишенью для противоопухолевых воздействий. Однако до сих пор среди клинически доступных лекарственных средств не было найдено ингибиторов MYC, кроме дексаметазона [7].

На клеточных линиях разных опухолей (меланома B-16 и MELIm, гистиоцитарная лимфома человека U937, рак предстательной железы PC-3, Т-клеточный лейкоз Jurkat) показано, что ингибирование пролиферации опухолевых клеток под влиянием ДФ происходит на фоне уменьшения в них содержания MYC, снижения поступления в клетки глюкозы и уменьшения экстрацеллюлрного уровня лактата. Следует отметить, что на нормальные моноциты крови ДФ не действовал [7].

В отличие от экспериментальных данных, сведений о клинических испытаниях ДФ немного. В ретроспективном исследовании, включившем 720 больных раком молочной железы, которым выполнялись сберегательные операции, показано, что введение ДФ (75 мг) или кеторолака (20–30 мг) 510 больным непосредственно перед операцией достоверно увеличило ВП и ОВ по сравнению с больными, не получавшими препараты (210 пациенток). Полученные данные обосновали необходимость организации аналогичного рандомизированного исследования, окончание которого планируется на конец 2017 г. [7].

В другом ретроспективном исследовании у больных НМКРЛ зарегистрировано снижение риска появления отдаленных метастазов после хирургического лечения (на 86%) и снижение вероятности смерти (на 39%) у больных, получивших непосредственно перед операцией инъекцию ДФ [7].

Объясняя полученные результаты, авторы приводят данные об усилении ангиогенеза и подавлении апоптоза, индуцированных воспалением, сопровождающим хирургическое вмешательство. В соответствии с этим считают, что положительный эффект от предоперационного введения НСПВП обусловлен их противовоспалительным действием [7].

Описано несколько случаев длительных ремиссий у детей с десмоидными опухолями после лечения комбинацией тамоксифена и ДФ [7].

В настоящее время проводятся четыре клинических исследования по изучению эффективности ДФ при различных видах рака, причем в трех испытаниях он изучается в составе комбинированной терапии [7].

В качестве еще одной возможности использования ДФ в противоопухолевой химиотерапии рассматривается синтез конъюгатов ДФ с известными препаратами. Показано, что конъюгаты ДФ с цисплатиной обладают более высокой антипролиферативной активностью, чем исходные препараты по отдельности. Усиление эффекта связывают с высокой интернализацией конъюгата в клетку, где он распадается на исходные молекулы, каждая из которых действует на клетку по своим механизмам [8].

Метформин

Метформин (М) – антидиабетический бигуанид, являющийся наиболее употребляемым из препаратов для лечения диабета 2 типа (Д). Считается, что этот препарат ежедневно принимают не менее 100 млн. человек. Антидиабетический эффект М обусловлен снижением образования глюкозы в печени, усилением чувствительности к инсулину и использования глюкозы мышцами и жировой тканью, что ведет к снижению инсулинемии. Широкому распространению М способствовало почти полное отсутствие риска развития серьезных побочных явлений даже при длительном применении.

Интерес к М, как потенциальному противоопухолевому препарату, обусловлен результатами ряда экспериментальных и эпидемиологиеских исследований.

Установлено, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, развитие метаболического синдрома являются факторами, способствующими возникновению опухолей, ухудшающими течение опухолевого процесса и прогноз больных злокачественными опухолями. Это связано с тем, что инсулин является промотирующим гормоном с мутагенным эффектом. Способность М ликвидировать гиперинсулинемию, эффективно купировать метаболический синдром у больных Д дали основания предположить, что эти эффекты могут оказаться полезными и при лечении больных раком, не страдающих Д [9].

Исследования механизмов действия биагуанидов, в первую очередь М, показали, что эти соединения влияют на разные клеточные процессы, в том числе связанные с клеточной пролиферацией и апоптозом. Все это указывало на то, что противоопухолевый эффект М может быть обусловлен не только и не столько воздействием на метаболический синдром, сколько прямым влиянием на опухолевые клетки [9].

Механизмы противоопухолевого действия М пока полностью не раскрыты, на этот счет имеется противоречивых данных. Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия М считается аденозинмонофосфат киназа (AMPK), активация которой ингибирует mTOP сигнальный путь, в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и инициируется блок клеточного цикла [9, 10, 11].

Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия М считается аденозинмонофосфат киназа (AMPK), активация которой ингибирует mTOP сигнальный путь, в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и инициируется блок клеточного цикла [9, 10, 11].

Механизмы противоопухолевого действия М пока полностью не раскрыты, на этот счет имеется много противоречивых данных. Но установлено, что у этих механизмов имеется такая особенность, как сочетание способности воздействовать на метаболический синдром с эффектом таргетного препарата, т.е. воздействие на определенную внутриклеточную мишень. Это дало основания рассматривать его как «первый гибридный противоопухолевый препарат».

Первоначальный интерес к М со стороны онкологов базировался на представлении о способности М предупреждать развитие злокачественных опухолей вследствие коррекции метаболического синдрома. Эти представления нашли свое подтверждение в результатах более 3 десятков ретроспективных эпидемиологических исследований и исследований типа «случай-контроль», в которых у больных Д анализировалась связь между заболеваемостью различными опухолями и лечением Д с помощью М.

Впервые о снижении риска возникновения рака при применении М сообщили Evans с соавт. в 2005 г. При ретроспективном исследовании они обнаружили, что среди более чем 11000 пациентов с впервые диагностированным Д за 8-летний период наблюдения различные злокачественные опухоли были диагностированы у 8%. Также обнаружено, что эти пациенты реже получали М по сравнению с соответствующей группой больных Д, не заболевших раком [12].

Снижение риска развития рака у больных Д, лечившихся М, обнаружено также при сравнении с больными, не имевшими сопутствующего Д. При анализе выживаемости 8392 больных с солидными опухолями, имевших в качестве сопутствующего заболевания Д, обнаружено, что выживаемость лечившихся М была на 15% выше, чем выживаемость больных в контрольной группе (не имевших Д), тогда как смертность у лечившихся инсулином или сульфонилмочевинами на 13% превышала смертность в контрольной группе [10].

Эти наблюдения были подтверждены в последующих работах. В большинстве исследований регистрировалось снижение риска возникновения ряда опухолей (колоректальный, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы) среди больных Д, лечившихся М, по сравнению с пациентами, не получавшими М. В то же время связи между приемом М и риском развития рака молочной железы, предстательной железы и легкого не обнаружено. Такие выводы подтверждены в нескольких мета-анализах [11].

Результаты эпидемиологических исследований, пусть даже не свободных от недостатков, свидетельствовали, что в онкологии М может оказаться перспективным средством в первую очередь для снижения риска возникновения злокачественных опухолей.

В то же время целый ряд экспериментальных исследований in vitro и in vivo показал, что М может быть средством и для лечения уже развившихся опухолей, в том числе при добавлении к стандартной химиотерапии.

В опытах in vitro антипролиферативный эффект показан на клеточных линиях разных опухолей (рак предстательной, молочной и поджелудочной желез, толстой кишки, яичников, легких, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, меланома, глиома) [9, 10, 13, 14,15, 16].

На нескольких клеточных линиях рака молочной железы показано, что антипролиферативный эффект М не зависит от статуса рецепторов эстрогенов, HER2 и p53. В то же время в экспериментах in vitro с клетками трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 обнаружено, что М достоверно ингибировал пролиферацию этих клеток с блоком клеточного цикла в фазе S (p=002) [17].

Противоопухолевое действие М продемонстрировано в опытах in vivo с ксенографтами разных опухолей человека на мышах nude. В большинстве исследований показано, что пероральное или в/бр. введение М мышам с развившимися опухолями тормозит их рост. В таблице 2 представлены результаты нескольких таких исследований.

В ряде экспериментальных исследований показано, что добавление М к противоопухолевым препаратам может усиливать их эффективность, а также преодолевать резистентность к ним, причем в ряде

Таблица 2. ***Противоопухолевый эффект М на ксенографтах опухолей человека***

Авторы	Модель	Результат
J. Li et al. 2015 [14]	Гепатоцеллюлярный рак EC109	Торможение роста опухоли
T. Zhang et al. 2013[16]	Рак мочевого пузыря 5637	Подавление роста опухоли на 43%
K. Kisfalvi et al. 2009 [18]	Рак поджелудочной железы PANC-1	Средний объем опухоли уменьшился с 228 мм^3 в контроле до 92 мм^3
R. Rattan et al. 2011 [19]	Рак яичников A278	Средний вес опухоли уменьшился с 6,72 г в контроле до 2,86 г. Уменьшение числа метастазов в легких.
B. Liu et al. 2009 [17]	Трижды негативный рак молочной железы MDA-MB-231	Торможение роста опухоли
J. Li et al. 2015 [15]	Гепатоцеллюлярный рак, мета-анализ 12 исследований	Ингибирование роста опухоли в 2 раза

Таблица 3. ***Противоопухолевый эффект сочетания метформина с противоопухолевыми препаратами в опытах in vivo***

Авторы	Модель	Препараты	Результаты
H. Hirsh et al. 2009 [20]	Рак молочной железы линии MCF-10A-ER-Scr	Доксорубицин +метформин	Увеличение регрессии опухоли и длительности ремиссии.Почти полная иррадикация стволовых опухолевых клеток
S. Cufi et al. 2012 [21]	Рак молочной железы JIMT-1, резистентный к трастузумабу	Трастузумаб+ метоформин Только трастузумаб Только метформин	Уменьшение среднего объема опухоли с 940 мм^3 в контроле до 231 мм^3 Объем опухоли 891 мм^3 Объем опухоли 380 мм^3
F. Morgillo et al. 2013 [15]	НМКРЛ линии H1290, резистентный к гефитинибу	Гефитиниб+ метформин Только гефитиниб Только метформин	Уменьшение размеров опухоли на 89% Уменьшение размеров опухоли на 30% Уменьшение размеров оухоли на 22%
H. Chen et al. 2013 [13]	Гепатоцеллюлярный рак	Доксорубицин + метоформин	Более эффективное подавление роста опухоли по сравнению с применением каждого препарата по отдельности
R. Rattan et al. 2011[19]	Рак яичников A248	Цисплатина + метформин Только цисплатина	Уменьшение среднего веса опухоли с 6,7 г в контроле до 0,84 г Средний размер опухоли 3,2 г.
X. Qi et al. 2016 [22]	Плоскоклеточный рак полости рта HS03	Цисплатина + метформин	Усиление торможения роста опухоли по сравнению с примененим препаратов по отдельности

Таблица 4. ***Результаты клинических исследований эффективности метформина при разных опухолях***

Авторы	Опухоль	Лечение	Результаты
S. Jiralpong et al. 2009 [24]	Ранний рак молочной железы, неоадъювантная х/т	Х/т без М (2374 больных) Х/т+М (68 больных с Д) Х/т без М (87 больных с Д)	Полная морфологическая регрессия опухоли –16% Полная морфологическая регрессия опухоли – 24% Полная морфологическая регрессия опухоли – 9%
S. Kumar et al. 2013 [25]	Рак яичников сопутствующий Д	Метформин (72 больных) Без метформина (143 больн.)	5-летняя выживаемость – 73% 5-летняя выживаемость – 44%
Y. Choi et al. 2016 [26]	Рак поджелудочной железы	Х/т+М (56 больных Д) Х/т без М(127 больных Д) Х/т без М (166 больных без Д)	Медиана выживаемости – 11 мес. Медиана выживаемости – 7,9 мес. Медиана выживаемости – 7,5 мес.
P. Singh et al. 2016 [27]	Рак толстой кишки, адъювантная х/т	Х/т+М (152 больных Д) Х/т без М(115 больных Д) Х/т без М (больные без Д)	Различий в длительности безрецидивного периода и общей выживаемости не выявлено
M. Rieken et al. 2014 [28]	Почечно-клеточный рак, нефрэктомия	2492 больных	Смертность больных, получавших М, не отличалась от смертности больных, не получавших М
M. Rieken et al. 2014 [29]	Рак мочевого пузыря, цистэктомия	Больные Д, получали М Больные Д, не получали М	Уменьшение смертности на 46% по сравнению с больными без Д. Увеличение смертности на 60% по сравнению с больными без Д

B. Tan et al. 2011 [30]	Распространенный НМКРЛ, сопутствующий Д	Метформин Инсулин Другие антидиабетические препараты	Медиана ВП – 8,4 мес., медиана ОВ-20 мес. 4,7 мес. и 13,1 мес. 6,6 мес. и 13,0 мес.
H. Chen et al. 2015 [31]	Распространенный НМКРЛ, сопутствующий Д	Ингибиторы тирозин киназы EGFR+Метформин Ингибиторы тирозин киназы EGFR+другие антидиабетические препараты	ОЭ -70,5%, медиана ВП -19.8 мес., медиана оОВ –32 мес. 45,7%, 8 мес. и 23 мес.
L. Le et al. 2012 [32]	Колоректальный рак, сопутствующий Д	Метформин Без метформина	Смертность от колоректального рака – 23,2% Смертность от колоректального рака –30,9%.
W. Jang et al. 2015 [33]	Гепатоцеллюлярный рак	Лучевая терапия + М Лучевая терапия без М	2-летняя выживаемость 76% 2-летняя выживаемость 37%
C. Casadei et al. 2015 [34]	Гепатоцеллюлярный рак	Сорафениб + М (сопутствующий Д) Сорафениб без М (больные без диабета)	Медиана ВП – 2,6 мес., медиана ОВ –10,4 мес. Медиана ВП – 5,0 мес., медиана ОВ –15,1 мес.
M. Mayer et al. 2016 [35]	Рак предстательной железы	Доцетаксел + М Только доцетаксел	Общая выживаемость не различалась
S. Kordes et al. 2015 [36]	Рак поджелудочной железв	Проспективное рандомизированное исследование II фазы Доцетаксел + М Доцетаксел + плацебо	 Медиана ОВ – 6,8 мес. Медиана ОВ – 7,6 мес. (p=0,78)

исследований показан синергетический эффект сочетания М с некоторыми стандартными препаратами. Результаты некоторых исследований приведены в таблице 3.

Следует отметить, что результаты исследования S. Cufi с соавт. послужили основанием для организации в Испании иследования II фазы по оценке эффективности комбинации трастузумаба с М в неоадъювантной терапии больных Her2+ раком молочной железы [21].

В опытах in vivo эффект достигался при введении М в дозе 200–250 мг/кг/день, значительно превосходящей терапевтические дозы М, используемые в клинике при лечении Д, но существенно меньшие, чем максимально допустимые. Каких-либо токсических явлений при этой дозе не отмечено.

Имеются данные, что М может уменьшать нефротоксичность цисплатины, что связывают с ингибированием индуцированного цисплатиной апоптоза клеток почечных канальцев [23].

О противоопухолевой активности М свидетельствуют и результаты клинических исследований и наблюдений (таблица 4). Следует отметить, что практически все эти исследования представляли собой ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения больных с сопутствующим Д, получавших М в связи с этим, с результатами лечения больных без Д или имевших Д, но не получавших М.

В Корее начато проспективное, рандомизируемое, плацебо-контролируемое исследование II фазы (METEOR), в котором планируется оценить эффективность добавления М к летрозолу при неоадъювантной терапии больных раком молочной железы [37].

Циметидин

Представление о возможной противоопухолевой активности циметидина (Ц) основывалось на экспериментальных данных, которые указывали на повышенный уровень гистамина в различных опухолевых клетках и на его участие в клеточной пролиферации и ангиогенезе. Показано также, что в индуцированных диметилгидразином опухолях толстой кишки крыс агонист гистаминовых H_2-рецепторов стимулирует клеточную пролиферацию, а антагонисты рецепторов предупреждают этот эффект. В связи с этим предполагалось, что Ц, как антагонист гистаминовых H_2-рецепторов, может влиять на течение опухолевого процесса [38].

Результаты первоначального экспериментального изучения противоопухолевых свойств Ц были противоречивы. В ряде экспериментов in vivo на

нескольких моделях опухолей мышей и крыс, выполненных в 1980-х гг. регистрировалась противоопухолевая активность Ц. Отмечалось также усиление Ц цитотоксичности циклофосфамида при лейкемии Р-388, ведущее к увеличению длительности жизни мышей. Однако в других исследованиях того времени эти результаты подтвердить не удалось [38].

В более поздних экспериментах in vitro и in vivo с разными опухолями было получено достаточно данных об антипролиферативных и противоопухолевых свойствах Ц и механизмах этих эффектов.

На основании результатов этих экспериментов предложено несколько механизмов противоопухолевого действия Ц:

– ингибирование фармакологической активности гистамина – промоутера опухолевого роста;

– блокирование адгезии опухолевых клеток к эндотелию сосудов. Этот эффект связывают с ингибированием в эндотелиальных клетках экспрессии Е-селектина – молекулы клеточной адгезии, являющейся лигандом для сиалил-Льюис Х антигенов на поверхности циркулирующих опухолевых клеток. Связывание Е-селектина с этими антигенами является необходимой начальной фазой адгезивного взаимодействия опухолевых клеток с сосудистым эндотелием, предваряющей формирование более прочных контактов и образование метастазов [39, 40, 41];

– индукция апоптоза опухолевых клеток (активация каспаз и Apaf-1, подавление экпрессии Bcl-2 и увеличение экспрессии Bax) [42, 43];

– антиангиогенный эффект в результате подавления уровня VEGF [38, 41];

– ингибирование противоопухолевой иммуносупрессии, которое связывают с блокадой гистаминовых H_2-рецепторов супрессорных Т-лимфоцитов, ведущей к их апоптозу с одновременной стимуляцией активности натуральных киллеров [38];

– увеличение продукции ряда цитокинов, в том числе ФНО-α, IL-10, IL-15 и интерферона-γ [44, 45];

– предупреждение послеоперационных изменений субпопуляций лимфоцитов [38].

Противоопухолевая активность Ц продемонстрирована на ксенографтах разных опухолей человека (таблица 5). Во всех экспериментах Ц применялся перорально в дозах 100–200 мг/кг длительно.

Как видно из таблицы, практически при всех опухолях применение Ц приводило к более или менее значительному торможению роста опухолей.

Результаты клинического изучения эффективности Ц при разных опухолях весьма противоречивы.

Первые клинические сообщения об эффективности Ц при злокачественных опухолях появились в 1988 г.

В рандомизированном исследовании, включившем 65 больных распространенным раком желудка, которые получали либо комбинацию Ц (1–1,2 г/день) с п/к введением гистамина (до 4 г/день) (31 пациент), либо симптоматическое лечение барбитуратами/анальгетиками (34 пациента) обнаружено, что медиана ОВ пациентов, получавших Ц, составила 172±113 дней, в контрольной группе – 26±16 дней (p<0, 0001). ОЭ (уменьшение размеров метастазов в печень и легкие) отмечен в 6 случаях (19%) [38].

В том же году сообщили о двойном-слепом рандомизированом исследовании, в которое включили 181 больного раком желудка II–IV стадий. Ц применяли в дозе 800 мг/день (сразу после операции или установления неоперабельности) в течение 2 лет или до смерти. Медиана ОВ всех больных, получавших Ц, составила 450 дней, в группе плацебо – 316 дней. Достоверное увеличение выживаемости отмечено у больных с раком желудка II стадии, получавших Ц после радикальной операции, и у инопрабельных больных с опухолью IV стадии [38].

Таблица 5. ***Противоопухолевая активность Ц на ксенографтах опухолей человека***

Авторы	Модель	Результат
C. Jiang et al. 2010 [43]	Рак желудка SGG-7901	Торможение роста опухоли
W. Adams et al. 1994 [46]	Рак толстой кишки C170 и LIM2412 Рак толстой кишки LoVo b LIM2405	Торможение роста опухоли Без эффекта
K. Kobayashi et al. 2000 [47]	Колоректальный рак HT-29	Подавление метастазирования в печень
P. Borentain et al. 2016 [39]	Гепатоцеллюлярный рак HepG2	Торможение роста опухоли
Y. Zheng et al. 2013 [45]	Рак легкого 3LL	Торможение роста опухоли
M. Fukuda et al. 2008 [42]	Рак слюнной железы	Полная регрессия опухоли
N. Szinscak et al. 2002[48]	Меланома HT-168	Торможение роста опухоли
F. Lefranc et al. 2005 [49]	Интрацеребральная мультиформная глиобластома U273	Увеличание выживаемости мышей при комбинации темозоламида с Ц
Y. Kikuchi et. 1985 [50]	Рак яичников КК	Торможение роста опухоли

Однако в результате другого рандомизированного двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, не получено подтверждения эффективности Ц при раке желудка. В исследование было включено 229 больных раком желудка I–III стадий (получали Ц как адъювантную терапию) и 201 больной раком желудка IV стадии. Больные принимали Ц по 400–800 мг/день до прогрессирования или смерти, в контрольной группе пациенты получали аналогичные таблетки с плацебо. Медиана ОВ радикально оперированных больных I–III стадий, получавших Ц, достоверно не отличалась от выживаемости больных в контрольной группе (26 и 20 месяцев, соответственно, p=0,46). Медианы ОВ больных после паллиативных операций и иноперабельных больных в сравниваемых группах были одинаковыми (7 мес. и 3 мес.) [38].

Ряд клинических исследований был посвящен исследованию эффективности Ц при колоректальном раке.

В рандомизированном исследовании (125 пациентов) показано, что короткий (5 дней) курс неоадъювантной терапии Ц больных, радикально оперированных по поводу колоректального рака, не повлиял на выживаемость [38].

Проведено несколько исследований возможности применения Ц для адъювантной терапии колоректального рака.

В 1995 г. L. Svensen с соавт. сообщили, что ими не зарегистрировано улучшения отдаленных результатов в рандомизированном исследовании адъювантной терапии Ц больных колоректальным раком [51].

Положительный эффект от применения Ц в адъювантной терапии больных колоректальным раком отмечен в многоцентровом рандомизированном исследовании, выполненном в Японии. В исследование было включено 64 пациента, которые в течение 1 года после операции получали перорально 5-фторурацил по 200 мг/день. Часть пациентов (34) дополнительно получали Ц по 800 мг/день, остальные составили контрольную группу. При наблюдении за пациентами в среднем течение 10,7 лет установлено достоверное увеличение выживаемости больных, получавших Ц – 10-летняя выживаемость составила 84,6% против 49,8% в контрольной группе (p=0,002). Следует отметить, что за время наблюдения метастазы были диагностированы в группе Ц у 7 (20%) больных, в контрольной группе – у 16 (53%) [38].

Однако в проведенном в Дании рандомизированном исследовании эффективности Ц в адъювантной терапии больных колоректальным раком улучшения отдаленных результатов не зарегистрировано [38].

В 2012 г. S. Deva и M. Jamerson, проанализировав базу данных из сети Интернет, нашли 5 рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности Ц для адъювантной терапии после хирургического лечения колоректального рака. Обнаружено, что эта терапия увеличила среднюю выживаемость (суммарно Ц получали 421 пациент) на 47% (p=0,07) [40].

В небольшом рандомизированной исследовании (38 больных распространенным колоректальным раком) обнаружено, что добавление Ц (по 400 мг 2 раза/день) не улучшило результатов химиотерапии 5-фторурацилом и фолиниевой кислотой [38].

В 1980-х гг. было описано несколько случаев успешного применения Ц при диссеминированной меланоме, в том числе после неэффективного лечения интерфероном-альфа. У 20 больных метастатической меланомой, леченных интерфероном-альфа без эффекта, после добавления Ц в 5 случаях отмечена регрессия опухолей, в том числе у одного пациента получена полная регрессия метастазов в легкие [38].

Однако, в клиническом исследовании II фазы (87 больных диссеминированной меланомой) не зарегистрировано улучшения как непосредственных результатов, так и выживаемости при добавления Ц (с профилактической целью) к комбинации интерферона-альфа, интерлейкина-2 и цисплатина [38].

Выполнено 2 небольших исследования II фазы эффективности Ц в монотерапии ранее не леченых больных метастатической меланомой. В одном исследовании (19 больных) Ц применяли по 300 мг 4 раза/день. ОЭ отмечен в 3 случаях – в одном полная ремиссия длительностью +16 мес., во втором «почти полная» регрессия длительностью +21 мес., в третьем – частичная ремиссия длительностью 7 мес. [38].

В другом исследовании (15 пациентов) Ц применяли в более высокой дозе (по 600 мг 4 раза/день) и не отметили ни одного случая объективного эффекта [38].

Первое сообщение о возможной эффективности Ц при почечно-клеточном раке (ПКР) появилось в 1987 г. Комбинацией Ц с кумарином лечили 42 пациента и зарегистрировали 3 полных ремиссии (длительность 4–9,5 мес.) и 11 частичных с (длительностью ремиссий 4–21+ мес.). При этом обнаружено, что ОЭ отмечался только у больных, которым ранее была проведена нефрэктомия [38].

Эти результаты привлекли внимание специалистов, и в последующие годы было проведено несколько исследований по аналогичному протоколу с некоторыми вариациями в дозах и режимах применения препаратов. В большинстве этих исследований также регистрировались полные и частичные ремиссии.

По аналогичному протоколу лечили 31 больного, частичные ремиссии длительностью 63 и 73 недели отмечены у 2 больных с метастазами в легкие. В рамках специально организованного исследования II фазы комбинацией Ц и кумарина пролечили 50 больных и получили частичные ремиссии у 3. В другом исследовании лечили 38 больных метастатическим ПКР и зарегистрировали 2 полных ремиссии длительностью 30 и 50+ мес и 3 частичных (14, 13, 8 мес.). Однако в еще одном аналогичном исследовании ОЭ не отметили ни у одного из 21 больного.

Особый интерес вызывает результат проведенного в США исследования II фазы, в котором изучалась эффективность монотерапии Ц в высокой дозе (600 мг 4 раза/день) метастатического ПКР. Полные ремиссии длительностью 26 и 33+ мес. отмечены в 2 случаях и в этом исследовании, при этом побочных явлений от высоких доз Ц не наблюдалось [38].

При обсуждении всех этих результатов и реальной эффективности Ц при ПКР акцент делался на возможности спонтанных регрессий метастазов ПКР, сообщения о которых периодически появляются в литературе. При этом обращается внимание на то, что в этих исследованиях ОЭ достигался только у больных, которым проводилась нефрэктомия, и проявлялся в основном регрессией легочных метастазов, что характерно для случаев спонтанной регрессии. В то же время указывается на весьма высокую частоту ОЭ при применении Ц (в среднем ~ 5–10%), что как раз не характерно для спонтанных ремиссий [38].

К этому следует добавить, что одновременно с первым сообщением об эффективности комбинации Ц с кумарином при ПКР были опубликованы результаты применения этой комбинации у ранее не леченых больных меланомой. Ни у одного из 17 пациентов эффекта не отмечалось [38].

В нескольких клинических исследованиях оценивалось эффективность при ПКР комбинированной терапии, в которой к цитокинам добавлялся Ц.

Добавление Ц к монотерапии рекомбинантным интерфероном-альфа после прогрессирования на фоне применения интерферона не улучшило результатов лечения больных с легочными метастазами ПКР [41].

В проведенном в Японии рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность при легочных метастазах ПКР монотерпии природным интерфероном-альфа (36 больных) и комбинации интерферона-альфа с Ц (35 пациентов). В 1-й группе ОЭ получен в 13,9% случаев (полных ремиссий 1, частичных – 4). Во 2-й группе эти цифры составили 28,6% при 2 полных ремиссиях и 8 – частичных (p=0,13). Различия в медианах ВП также недостоверны (112 и 125 мес, p=0,87) [52].

В Японии же сравнительно недавно закончили исследование II фазы, включившее 51 пациента с распространенным ПКР. Использовали сочетание интеферона-альфа, Ц, ингибитора COX-2 (meloxicam) и антагониста рецептора ангиотензина II (candesartan). Полные регресии отмечены в 4 случаях, частичные – в 7, у 45% больных регистрировалась стабилизация. Таким образом, клинический ответ наблюдался в 67% случаев. Медиана ВП составила 12 мес., медиана ОВ – 30 мес. Авторы сообщения сочли эти результаты достаточно убедительными для организации многоцентрового исследования III фазы [53].

По данным ReDO, в настоящее время в ряде стран проводятся еще неколько исследований Ц (при раке поджелудочной и предстательной желез, колоректальном раке)[38].

Мебендазол

Мебендазол (МБ), антигельминтный препарат широкого спектра действия *мебендазол (МБ)*, используемый по этому показанию с 1975 г., привлек внимание как потенциальное противоопухолевое средство после того, как было установлено, что один из механизмов его антигельминтного действия обусловлен влиянием на микротубулярный аппарат. МБ ингибирует образование митотического веретена в результате вызываемого им подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина. При этом МБ и такие классические ингибиторы митотического аппарата, как винбластин и паклитаксел, различаются по сайтам взаимодействия с тубулином. Препарат малотоксичен и имеет высокий терапевтический индекс. В отличие от других ингибиторов микротубулярного аппарата, МБ не обладает нейротоксичностью, что объясняют его взаимодействием с колхицин-связывающим сайтом тубулина [54].

В качестве механизмов противоопухолевого действия МБ рассматриваются:

– разрушение микротрубочек в результате подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина;

– блок клеточного цикла в фазе G2/M;

– индукция апоптоза;

– подавление неоангиогенеза;

– ингибирование активности матриксной металлопротеазы-2.

Противоопухолевая активность МБ впервые была показана в 2002 г. в серии экспериментов in vitro и in vivo [55].

Было обнаружено, что 48-часовая инкубация с МБ клеток НМКРЛ (линии A549, H1299, H460) приводит к дозо-зависимому ингибированию пролиферации клеток с IC_{50} ~0,16 μM и не действует на нормальные фибробласты (HUVEC и WI-38) даже в концентрации 1μM. На 5-й день культивирования с МБ количество опухолевых клеток было в 5 раз меньше чем в контроле.

Такой же эффект наблюдали в аналогичных экспериментах с клетками рака молочной железы, яичников, толстой кишки, остеосаркомы.

12-часовая инкубация клеток рака легкого с МБ вызывала блок клеточного цикла в G2/M, после 24-часовой инкубации регистрировались признаки апоптоза (фрагментация ДНК), спустя 48 часов ~60% клеток подверглись апоптозу.

Через 24 часа после начала эксперимента в цитозоле опухолевых клеток обнаружено увеличение содержания цитохрома с, активация каспаз 8 и 9. Сделано заключение, что МБ индуцирует апоптоз по митохондриальному пути.

Противоопухолевая активность МБ показана также в экспериментах in vivo. Пероральное введение МБ мышам с трансплантированным НМКРЛ человека (H460) или мышиной опухолью К1735 привело к дозо-зависимому торможению роста опухолей. После 28-дневного введения МБ в дозе 1 мг/мышь ч/день средний вес опухоли в контроле в разы превосходил вес опухолей у леченых мышей. Авторы подчеркнули отсутствие каких-либо побочных явлений от применения МБ, более того к концу эксперимента, по их мнению, леченые животные выглядели намного здоровее контрольных.

В опухолях мышей, получавших МБ, обнаружено снижение числа эндотелиальных клеток и плотности сосудов, сопровождающееся 75%-м снижением содержания гемоглобина, что, по мнению авторов, может указывать на антиангиогенный эффект МБ.

Показано, что МБ способен тормозить метастазирование. Эксперименты были проведены с клетками опухоли А549, которые вводили в хвостовую вену мышей. Спустя 21 день в легких мышей контрольной группы обнаружено ~300 метастатических очагов. У мышей, которые в течение этого времени получали перорально МБ в дозе 1 мг/мышь 2 раза в неделю, среднее число метастазов уменьшилось на 80% (p=0,0001), однако уменьшилось не только число метастазов, но и размеры оставшихся очагов, в которых отмечены клетки с фрагментацией ядра, т. е. явления апоптоза.

В аналогичных экспериментах с паклитакселем достоверного уменьшения числа метастатических очагов не отмечено [55].

В выполненных в 2008 г. аналогичных экспериментах in vitro и in vivo с клетками рака коры надпочечников (H295R и SW-13) получены практически идентичные результаты [56].

Ингибирование клеточной пролиферации и индукция апоптоза обнаружены также на клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи человека CAL27 и SCC15, при этом совместное применение МБ с цисплатиной достоверно усиливало антипролифепативное действие последней [57].

N. Doudican с соавт. установили, что МБ ингибирует рост клеток хеморезистентной меланомы (линии M-14 и SK-Mel-19) с IC_{50}-0,23-0,27μM и не оказывает действия на рост нормальных меланоцитов (линия Melan-a). Показано, что в клетках меланомы МБ индуцирует апопотоз, который обусловлен фосфорилированием Bcl-2. Фосфорилированный Bcl-2 не может образовать гетеродимер Bax-Bcl-2, не связанный Bax образует гомодимер, что промотирует апоптоз. Следует заметить, что содержание Bcl-2 и Bax после обработки клеток МБ не меняется [58].

В опытах in vivo с этими опухолями обнаружено, что пероральное введение МБ в дозе 1-2 мг ингибирует рост первичной опухоли на 83–77% и тормозит образование легочных метастазов. Зарегистрированный эффект соответствовал эффекту в/бр введения в течение 5 дней тезоламида (положительный контроль) в дозе 100 мг/кг [58].

Изучено влияние МБ на опухоли мозга. Основанием для проведения таких исследований послужили клинические данные об эффективности препарата при паразитарном поражении головного мозга, что свидетельствовало о способности проникать через ГЭБ, а также наблюдения ухудшения роста интракраниально трансплантированных опухолей у мышей, получавших МБ с кормом для профилактики гельминтозов [59].

На культуре клеток глиомы мышей GL261 обнаружено, что МБ тормозит рост этих клеток с IC_{50}-0,25 μM. Пероральное введение МБ в дозе 50 мг/кг, начиная с 5-го дня после интракраниальной трансплантации клеток GL261, тормозило рост опухолей и увеличило среднее время жизни мышей на 63,3% (увеличение с 30 дней в контроле до 49 дней).

На культуре клеток мультиформной глиобластомы человека 060919 МБ более сильно подавлял пролиферацию клеток, чем темозоламид (IC_{50} составляло 0,1μM и 148μM соответственно). В клетках этой опухоли после 72-часовой инкубации с МБ полимеризация тубулина была подавлена на 99%, что сопровождалось выраженным повреждением структуры микротрубочек. МБ увеличил среднее время жизни мышей с интракраниальными ксенографтами этой опухоли с 48 дней в контроле до 65 дней, тогда как темозоламид в дозе 15 мг/кг не влиял на выживаемость животных. Комбинация МБ с темозоламидом достоверно увеличила среднее время жизни этих мышей по сравнению с применением одного темолозамида (с 41 до 50 дней), однако эффективность применения одного МБ в ходе этого эксперимента также не доказана [59].

N. Nygren с соавт. из университета Upsala, проведя исследование цитотоксичности 1600 лекарственнных препаратов в отношении 2 клеточных линий рака толстой кишки, особо выделили МБ, учитывая его эффективность и отсутствие побочных явлений при применении в качестве антигельминтного препарата. Высокая цитотоксичность МБ была подтверждена на 3 клеточных линиях рака толстой кишки человека (HT-29, HT-8, CW-626), при этом на нормальные клетки почки (линия PPTEC/TERTI) и гепатоциты (NeHepLxHT) МБ не влиял [60].

На клеточной линии химиорезистентного рака молочной железы SKBr-3 показано, что сочетание гемцитабина с МБ увеличивает цитотоксичность гемцитабина [61].

Ингибирование МБ клеточной пролиферации с усилением экспрессии и активности каспазы 3 обнаружено в опытах с клетками холангиокарциномы линии KKU-M213. Пероральное введение МБ мышам с ксенографтами этой опухоли умеренно тормозило рост опухоли, при этом в опухоли обнаружены апоптозные клетки [62].

На 3 клеточных линиях рака желудка человека (ACP-02, ACP-03, AGP-01) показано, что МБ ингибирует пролиферацию сильнее, чем многие из известных противоопухолевых препаратов, в том числе 5-фторурацил, цисплатина, оксалиплатин, иринотекан. Гибель клеток ассоциировала с разрушением структуры микротрубочек. Показана также способность МБ ингибировать активность матриксной металлопротеазы-2, что, по мнению исследователей, может свидетельствовать о способности МБ ингибировать инвазию опухолевых клеток [63].

В обобщенном виде результаты изучения противоопухолевых свойств МБ представлены в таблицах 6 и 7.

Сведений о результатах клинических испытаний МБ в качестве противоопухолевого средства пока нет. В настоящее время в США ведутся 2 клинических исследования I-II фазы эффективности добавления МБ к стандартной химиотерапии опухолей мозга [54].

Опубликовано несколько случаев успешного применения МБ для лечения онкологических больных.

В 2011 г. I.Y. Dobrosotskaya с соавт. (Мичиганский университет) сообщили об успешном применении МБ у 48-летнего мужчины с карциномой коры надпочечника с прогрессированием после многократных курсов химиотерапии, включавшей митотан, 5-фторурацил, стрептозотоцин, бевацизумаб и лучевую терапию. Лечение МБ было назначено по требованию пациента, который из Интернета узнал о результатах экспериментального исследования МБ при адренокортикальных карциномах. Пациент получал МБ по 100 мг 2 раза в день (стандартная доза при лечении гельминтозов) в течение 19 месяцев, в течение которых сохранялась зарегистрированная после начала лечения частичная ремиссия. Все это время качество жизни пациента было удовлетворительным, побочных явлений не отмечали. Через 5 месяцев после прекращения приема МБ зарегистрировано прогрессирование [65].

В 2014 г. N. Negren и R. Larson (Университет Упсала) сообщили об успешном применении МБ у 72-летнего больного метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием после лечения капецитабином, оксалиплатином, бевацитумабом, иринотеканом. Пациент получал МБ в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 6 недель, после чего при контрольном КТ-обследовании зарегистрирована почти полная регрессия метастазов в легкие и лимфоузлы и значительная частичная регрессия метастазов в печень. Из побочных явлений в конце цикла терапии МБ отмечено увеличение АЛТ и АСТ в 5–7 раз, которое купировалось при перерыве в терапии с последующим возобновлением приема МБ в половинной дозе. Через 8 месяцев после начала лечения МБ обнаружены метастазы в мозг, прием МБ был прекращен [60]. Следует отметить, что авторы сообщения в последующем лечили МБ еще 5 больных раком толстой кишки, небольшая регрессия опухоли отмечена в одном случае [54].

Как видно из приведенных данных, все описанные в обзоре лекарственные средства отвечают критериям включения в проекты перепрофилирования лекарственных средств для онкологии. Все они явля-

Таблица 6. ***Изучение антипролиферативной активности МБ в опытах in vitro***

Авторы	Модель	Результаты
T. Mukhopadhyay et al. 2002 [55]	НМКРЛ линии A549, H1299	Ингибирование клеточной пролиферации
F. Zhang et al. 2017 [57]	Плоскоклеточный рак головы – шеи, линии Cal 127, SC015	Ингибирование клеточной пролиферации, усиление антипролиферативного действия цисплатины
D. Martarelli et al. 2008 [64].	Рак коры надпочечников H295R, SW-13	Ингибирование клеточной пролиферации
N. Doudican et al. 2008 [58]	Химиорезистентная меланома V-14, SK-Mel-19	Ингибирование клеточной пролиферации
R. Bai et al.2011 [59]	Глиома мышей GL261 Мультиформная глиобластома человека 060919	Ингибирование клеточной пролиферации Ингибирование клеточной пролиферации более выраженное, чем при действии темозамида (IC50-0,1μ M .и 148 μM)
P. Nygren et al. 2014 [56]	Рак толстой кишки человека HT-29, HT-8, CW-626	Ингибирование клеточной пролиферации
C. Coyne et al. 2013 [61]	Химиорезистентный рак молочной железы SKBr-3	Усиление цитотоксичности гемцитабина при сочетании с МБ
K. Sawanyawisuth et al. 2014 [62]	Холангиокарцинома KKU-4213	Ингибирование клеточной пролиферации
L. Pinto et al. 2015 [63]	Рак желудка человека ACP-02, ACP-03, AGP-01	Ингибирование клеточной пролиферации более сильное, чем у ряда стандартных противоопухолевых препаратов.

Таблица 7. ***Изучение противоопухолевой активности МБ в опытах in vivo***

Авторы	*Модель*	*Результаты*
T. Mukhopadhyay et al. 2002 [55]	НМКРЛ линия H1299 Линия A549	Торможение роста опухоли, снижение числа эндотелиальных клеток и плотности сосудов в опухоли Торможение метастазирования в легкие
D. Martarelli et al. 2008 [64]	Рак коры надпочечников H295R, SW-13	Торможение роста опухолей
N. Doudican et al. 2008 [58]	Химиорезистентная меланома V-14, SK-Mel-19	Торможение роста опухолей на 83–79%. Торможение образования легочных метастазов.
R. Bai et al. 2011 [59]	Глиома мышей GL261 060919 (интрацеребральная трансплантация Мультиформная глиобластома человека 060919 (интрацеребральная трансплантация)	Торможение роста опухолей Увеличение среднего времени жизни мышей на 63,3% Увеличение среднего времени жизни мышей с 48 дней в контроле до 65. Усиление действия темозоламида при комбинации с МБ

ются хорошо известными препаратами, длительное время применяемыми для лечения определенных заболеваний, и опыт их клинического использования свидетельствует об их низкой токсичности и широком спектре терапевтического действия.

В разнообразных экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo для всех этих препаратов установлены возможные мишени и механизмы их противоопухолевой активности. Следует отметить, что они отличаются от механизмов действия «классических» противоопухолевых препаратов (алкилирующие агенты, антиметаболиты), основным механизмом действия которых является нарушение структуры и функции ДНК. Имеющиеся данные показывают, что мишенями для рассматриваемых лекарственных средств являются разнообразные функциональные белки (внутриклеточные белки, образующие каскады сигнальных путей, белок микротрубочек, антиапоптотические и проапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии, модуляторы иммунных противоопухолевых реакций и пр.). Можно сделать вывод о том, что по мишеням и механизмам противоопухолевого действия эти лекарственные средства сходны с современными таргетными противоопухолевыми препаратами.

Для всех представленных в обзоре лекарственных средств накоплено немало информации, полученной в разнообразных экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo, и это достаточно убедительно свидетельствует, что каждый из перечисленных препаратов обладает более или менее значительной противоопухолевой активностью. Если бы речь шла о совершенно новых агентах, предлагаемых в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов, эта информация, вероятно, была бы сочтена достаточной для организации клинических испытаний. У лекарств, предлагаемых для перепрофилирования, имеется определенное преимущество: это сведения об их эффективности у больных злокачественными опухолями, хотя порой и весьма противоречивые.

Однако очевидно, что для включения этих лекарств в стандарты лечения онкологических больных, (например, в качестве дополнения к стандартным противоопухолевым препаратам) такой информации сегодня недостаточно. В истории противоопухолевой химиотерапии известно много примеров, когда соединения с высокой противоопухолевой активностью по данным экспериментальных исследований, в клинических испытаниях оказываются неэффективными.

В соответствии с современными тенденциями, требуются только результаты специальных клинических испытаний, организованных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Подобные исследования ведутся в разных странах. Возможно, через какое-то время мы узнаем о полученных в них результатах и, следовательно, о возможности официального перепрофилирования этих лекарств для применения в онкологии.

Список литературы

1. *Pantziarka P., Bouche G., Meheus L. et al.* The repurposing drugs in oncology (ReDO) project // Ecancermedicalscience. – 2014. – 8. – 442 p.

2. *Sukhatme V., Bouche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – nitroglycerin as anticancer agent // Ecancermedicalscience. – 2015. – 9. – 568 p.

3. *Burke A.J., Sullivan F.J., Giles F.J., Glynn S.A.* The yin and yang of nitric oxide in cancer progression // Carcinogenesis. – 2013. – Vol. 34. – P. 593–512.

4. *Dingemans A.M., Groen H.J., Herder G. et al.* A randomized phase II study comparing paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with and without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer: NVALT12 (NCT0117170) // Ann. Cancer. – 2015. – Vol. 26. – P. 2286–2293.

5. *Davidson A., Veillard A.S., Tognela A. et al.* A phase II randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26. – P. 2280–2286.

6. *Ilum H., Wang D., Dowell J.E. et al.* Phase I dose escalation trial of nitroglycerin in addition to 5-fluorouracil and radiation therapy for neoadjuvant treatment of operable rectal cancer // Surgery. – 2015. – Vol. 158. – P. 460–465.

7. *Pantziarka P., Sukhatme V., Bouche G. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – diclofenac as anti-cancer agent // Ecancermedicalscience. – 2016. – 10. – 610 p.

8. *Intini F.P., Zajac J., Novobradsky Y. et al.* Novel antitumor platinum (II) conjugates containing the nonsteroidal anti-inflammatory agent diclofenac: synthesis and dual mechanisms of antiproliferative effects // Inorg. Chem. – 2017.

9. *Ben Sahra I., Marchand-Brustel Y., Tanti J. et al.* Metformin in cancer therapy: a novel perspective for on old antidiabetic drug? // Mol. Cancer Ther. – 2010. – Vol. 9. – P. 1092–1099.

10. *Cai X., Hu X., Tan X. et al.* Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of eosophageal squamous cell carcinomas in vitro and in vivo // PloS One. – 2015. – 10(7) – e0133349.

11.*Fujita K., Iwame H., Miyoshi H. et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma // World J. Castroenterol. – 2016. – Vol. 22. – P. 6100–6113.

12. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emsilie-Smith A.M. et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // BMS. – 2005. – Vol. 330. – P. 1304–1305.

13. *Chen H.P., Shieh J.J., Chang C.C. et al.* Metformin decreased hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies // Cut. – 2013. – Vol. 62. – P. 606–615.

14. *Li J., Hernanda P., Brammer V.M. et al.* Anti-tumor effects of metformin in animal models of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // PloS One. – 2015. – 10. – e0127967.

15. *Morgillo F., Sasso F.C., Dellacorte C.M. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, in LKB1 wild type NSCLC cell lines // Clin. Cancer Res. – 2013. – Vol. 19. – P. 3508–3519.

16. *Zhang T, Guo P., Zhan Y.et al.* The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14. – P. 2403–2618.

17. *Liu B., Fan Z., Edgerton S.M. et al.* Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8. – P. 2031–2040.

18. *Kisfalvi K., Ebl G., Sinnett-Smith J., Rozengurt E.* Metformin disrupts crosslink between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling system and inhibits pancreatic cancer growth // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69. – P. 6539–6545.

19. *Rattan R., Graham R.P., Maguire J.L.* Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo // Neoplasma. – 2011. – Vol. 13. – P. 483–491.

20. *Hirsch H.A., Iliopolos D., Tsichitis P.N., Struhl K.* Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69. – P. 7597–7511.

21. *Cufi S., Corominas-Faja B., Vazquer-Martin A. et al.* Metformin induced preferential killing of breast cancer initiating $CD44^{+}CD24^{-/low}$ cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2+ human breast cancer xenografts // Oncotarget. – 2012. – Vol. 3. – P. 395–398.

22. *Qi X., Xu W., Xie J. et al.* Metformin sensitizes the response of oral squamous cell carcinoma to cisplatin treatment through inhibation of NF-KB/HIF-1a signal axis // Sci. Rep. – 2016. – 6. – P. 35788.

23. *Li J., Gui Y., Ren J. et al.* Metformin protects against cisplatin-induced tubular cell apoptosis and acute kidney injury via AMPKα-regulated autophagy induction // Sci. Rep. – 2016. – 6. – P. 28975.

24. *Jiralespong S., Palla S.L., Giordan S.H. et al.* Metformin and pathological complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3297–3302.

25. *Kumar S., Meuter A., Thapa P. et al.* Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study // Cancer. – 2013. – Vol. 119. – P. 955–962.

26. *Choi Y., Kim T.Y., Oh D. et al.* The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advances pancreatic cancer undergoing chemotherapy // Cancer Res. Treat. – 2016. – Vol. 48. – P. 171–179.

27. *Singh P.P., Shi Q., Foster N.R. et al.* Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: results from North Central Cancer Treatment group N0147 (Alliance) // Oncologist. – 2016.– Vol. 21. – P. 1509–1521.

28. *Rieken M., Xyinas E.M., Kluth L. et al.* Diabetes mellitus without metformin intake is associated with oncologic outcomes after radical nephroectomy for upper tract urothelial carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 113–120.

29. *Rieken M., Xylinas E., Kenth L. et al.* Effects of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cyctectomy for urothelial carcinoma // Urol. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 7–14.

30. *Tan B.X., Yao W.X., Ge J. et al.* Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes // Cancer. – 2011. – Vol. 117. – P. 5103–5111.

31. *Chen H., Yao W., Chu Q. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TK inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 369. – P. 97–102.

32. *Lee J.H., Kim I.I., Jeon S.M. et al.* The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 131. – P. 752–759.

33. *Jang W., Kim M.S., Lim J.S. et al.* Survival advantage associated with metformin usage in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy: a propensity score matching analysis // Anticancer Res. – 2015. – Vol. 35. – P. 3047–3054.

34. *Casadei C.A., Maris G., Scarpi E. et al.* Effets of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib // Expert Opin. Pharmacother. – 2015. – Vol. 16. – P. 2719–2725.

35. *Mayer M.J., Klotz L.H., Venkates-Waran Y.* The effect of metformin use during docetaxel chemotherapy on prostate cancer specific and overall survival of diabetic patients with castration resistant prostate cancer // J. Urol. – 2016. – Vol. 16. – P. 31613–31615.

36. *Kordes S., Pollek M.N., Zwinderman A.H. et al.* Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – P. 839–847.

37. *Kim J., Lim W., Kim E.K. et al.* Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrazole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR) // BMC Cancer. – 2014. – 14. – P. 170.

38. *Pantziarka P., Bouche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – cimetidine as an anti-cancer agent // Ecancermedicalscience. – 2014. – 8. – P. 485.

39. *Borentain P., Carmona S., Mathien A. et al.* Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2016. – Vol. 77. – P. 847–856.

40. *Deva S., Jamerson M.* Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – 8. – CD007814.

41. *Kubecova M, Kolostova K., Pinterova K.* Cimetidin: an anticancer drug? // Europ. J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 42. – P. 439–444.

42. *Fukuda M., Kusama K., Sakashita H.* Cimetidine inhibits salivary gland tumor cell adhesion on to neural cells and induces apoptosis by blocking NCAM expression // BMC Camcer. – 2008. – Vol. 8. – P. 376–382.

43. *Jiang C.G., Liu E.R., Yu M. et al.* Cimetidine induces apoptosis in gastric cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo // Oncol. Rep. – 2010. – Vol. 23. – P. 693–700.

44. *Losurdo G., Princip M., Girardi B. et al.* Histamine and histaminergic receprots in colorectal cancer: from basic science to evidence-based medicine // Anticancer Agents Med. Chem. – 2016.

45. *Zheng Y., Xu M., Lix L. et al.* Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells // Mol. Immunol. – 2013. – Vol. 54. – P. 54–83.

46. *Adams W.J., Lawson J.A., Morris D.L.* Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and revers histamine stimulation in vitro and in vivo growth // Gut. – 1994. – Vol. 35. – P. 1632–1636.

47. *Kobayashi K., Matsumoto S., Monshima T. et al.* Cimetidine inhibits cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 3978–3984.

48. *Szincsak N., Heqyesi H., Hunyadi J. et al.* Cimetidine and tamoxifen derivate reduce tumor formation in scid mice xenotransplanted with a human melanoma cell line // Melanoma Res. – 2002. – Vol. 12. – P. 231–240.

49. *Liefranc F., James S., Camby I. et al.* Combined cimetidine and temozolamide, compared with temozolamide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts // J. Neusurg. – 2005. – Vol. 102. – P. 706–714.

50. *Kikuchi Y.M., Oomori K., Kizawa I., Kato K.* Effects of cimetidine on tumor growth and immune function in nude mice bearing human ovarian carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 1985. – Vol. 74. – P. 495–498.

51. *Svensen L.B., Ross C., Knigge U. et al.* Cimetidine as an adjuvant treatment in colorectal cancer: a double-blind, randomized pilot study // Dis. Colon Rectum. – 1995. – Vol. 38. – P. 514–518.

52. *Kinouchi T., Sakamoto J., Tsukamoro T.* Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 132. – P. 499–504.

53. *Tatokaro M., Fujii Y., Kawakami S. et al.* Phase II trial of interferon-alpha, cimetidin, cyclooxigenase-2 inhibitor and rennin-angiotensin system inhibitor (ICCA-therapy) for advanced renal cell carcinoma // Cancer Sci. – 2011. – Vol. 102. – P. 137–143.

54. *Pantziarka P., Bowuche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – mebendazole as anti-cancer agent //Ecancarmedicalscience. – 2014. – 8. – P. 443.

55. *Mukhopadhyay T., Sasaki J., Ramesh R., Rott J.J.* Mebendazole elicts a potent antitumor effect on human cancer cell line both in vitro and in vivo // Chem. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2963–2969.

56. *Nygren P., Fryknas M., Adgerup B., Larsson R.* Reposotioning of the antihelmints drug mebendazole for the treatment for colon cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 139. – P. 2133–2140.

57. *Zhang F., Li Y., Zhang H. et al.* Antihelmentic mebendazole enhances cisplatin`s effect on suppressing cell proliferation and promotes differentiation head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) // Oncotarget. – 2017.

58. *Doudican N., Rodriguez A., Osman I., Orlow S.J.* Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells // Mol. Cancer Res. – 2008. – Vol. 6. – P. 1308–1315.

59. *Bai R.Y., Staedtke V., Aprhys C. et al.* Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multifome // Neurooncol. – 2011. – Vol. 13. – P. 974–982.

60. *Nygren P., Larsson R.* Drug repositioning from bench to bedside: tumor remission by the antihelminic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer // Acta Oncologica. – 2014. – Vol. 53. – P. 427–428.

61. *Coyne C.P., Jones T., Beer R.* Gemcitabine – (C4-amide)-[anti-HER2/neu] anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with mebendazole against chemotherapeutic-resistant mammary adenocarcinoma // J. Clin. Exp. Oncol. – 2013.

62. *Sawanyawisuth K., Williamson T., Wongkham S., Riggins G.J.* Effect of the antiparasitic drug mebendazole in cholangiocarcinoma growth // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2014. – Vol. 44. – P. 1261–1270.

63. *Pinto L.C., Soares B.M., Pinheirp J. et al.* The antihelmentic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model // Toxicol. In Vitro. – 2015. – Vol. 29. – P. 2038–2044.

64. *Martarelli D., Pompei P., Baldi C., Mazzoni G.* Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice // Cancer Chemother, Pharmacol. – 2008. – Vol. 61. – P. 809–817.

65. *Dobrosotskaya I.Y., Hammer G.D., Schteigart D.F. et al.* Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17. – P. 59–62.

References

1. *Pantziarka P., Bouche G., Meheus L. et al.* The repurposing drugs in oncology (ReDO) project // Ecancermedicalscience. 2014 Jul 10; 8: 442. doi: 10.3332/ecancer.2014.442. eCollection 2014. PMID: 25075216.

2. *Sukhatme V., Bouche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – nitroglycerin as anticancer agent // Ecancermedicalscience. 2015 Aug 27; 9: 568. doi: 10.3332/ecancer.2015.568. eCollection 2015. PMID: 26435741.

3. *Burke A.J., Sullivan F.J., Giles F.J., Glynn S.A.* The yin and yang of nitric oxide in cancer progression // Carcinogenesis. 2013 Mar; 34(3): 503-12. doi: 10.1093/carcin/bgt034. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23354310.

4. *Dingemans A.M., Groen H.J., Herder G. et al.* A randomized phase II study comparing paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with and without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer: NVALT12 (NCT0117170) // Ann. Cancer. 2015; 26: 2286-2293.

5. *Davidson A., Veillard A.S., Tognela A. et al.* A phase II randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial // Ann. Oncol. 2015; 26: 2280-2286.

6. *Ilum H., Wang D., Dowell J.E. et al.* Phase I dose escalation trial of nitroglycerin in addition to 5-fluorouracil and radiation therapy for neoadjuvant treatment of operable rectal cancer // Surgery. 2015; 158: 460-465.

7. *Pantziarka P., Sukhatme V., Bouche G. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – diclofenac as anti-cancer agent // Ecancermedicalscience. 2016 Jan 11; 10: 610. doi: 10.3332/ecancer.2016.610. eCollection 2016. PMID: 26823679.

8. *Intini F.P., Zajac J., Novobradsky Y. et al.* Novel antitumor platinum (II) conjugates containing the nonsteroidal anti-inflammatory agent diclofenac: synthesis and dual mechanisms of antiproliferative effects // Inorg. Chem. 2017.

9. *Ben Sahra I., Marchand-Brustel Y., Tanti J. et al.* Metformin in cancer therapy: a novel perspective for on old antidiabetic drug? // Mol. Cancer Ther. 2010; 9: 1092-1099.

10. *Cai X., Hu X., Tan X. et al.* Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of eosophageal squamous cell carcinomas in vitro and in vivo // PloS One. 2015; 10(7): e0133349.

11. *Fujita K., Iwame H., Miyoshi H. et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma // World J. Castroenterol. 2016; 22: 6100–6113.

12. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emsilie-Smith A.M. et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // BMS. 2005 Jun 4; 330(7503): 1304-5. Epub 2005 Apr 22. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.F7. PMID: 15849206.

13. *Chen H.P., Shieh J.J., Chang C.C. et al.* Metformin decreased hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies // Cut. 2013; 62: 606-615.

14. *Li J., Hernanda P., Brammer V.M. et al.* Anti-tumor effects of metformin in animal models of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // PloS One. 2015; 10: e0127967.

15. *Morgillo F., Sasso F.C., Dellacorte C.M. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, in LKB1 wild type NSCLC cell lines // Clin. Cancer Res. 2013; 19: 3508-3519.

16. *Zhang T, Guo P., Zhan Y.et al.* The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo // Int. J. Mol. Sci. 2013; 14: 2403-2618.

17. *Liu B., Fan Z., Edgerton S.M. et al.* Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // Cell Cycle. 2009; 8: 2031-2040.

18. *Kisfalvi K., Ebl G., Sinnett-Smith J., Rozengurt E.* Metformin disrupts crosslink between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling system and inhibits pancreatic cancer growth // Cancer Res. 2009; 69: 6539-6545.

19. *Rattan R., Graham R.P., Maguire J.L.* Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo // Neoplasma. 2011; 13: 483-491.

20. *Hirsch H.A., Iliopolos D., Tsichitis P.N., Struhl K.* Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // Cancer Res. 2009; 69: 7597-7511.

21. *Cufi S., Corominas-Faja B., Vazquer-Martin A. et al.* Metformin induced preferential killing of breast cancer initiating $CD44^{+}CD24^{-/low}$ cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2+ human breast cancer xenografts // Oncotarget. 2012; 3: 395-398.

22. *Qi X., Xu W., Xie J. et al.* Metformin sensitizes the response of oral squamous cell carcinoma to cisplatin treatment through inhibation of NF-KB/HIF-1a signal axis // Sci. Rep. 2016; 6: 35788.

23. *Li J., Gui Y., Ren J. et al.* Metformin protects against cisplatin-induced tubular cell apoptosis and acute kidney injury via AMPKα-regulated autophagy induction // Sci. Rep. 2016; 6: 28975.

24. *Jiralespong S., Palla S.L., Giordan S.H. et al.* Metformin and pathological complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3297-3302.

25. *Kumar S., Meuter A., Thapa P. et al.* Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study // Cancer 2013 Feb 1; 119(3): 555-62. doi: 10.1002/cncr.27706. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208739.

26. *Choi Y., Kim T.Y., Oh D. et al.* The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advances pancreatic cancer undergoing chemotherapy // Cancer Res. Treat. 2016; 48: 171-179.

27. *Singh P.P., Shi Q., Foster N.R. et al.* Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: results from North Central Cancer Treatment group N0147 (Alliance) // Oncologist. 2016; 21: 1509-1521.

28. *Rieken M., Xyinas E.M., Kluth L. et al.* Diabetes mellitus without metformin intake is associated with oncologic outcomes after radical nephroectomy for upper tract urothelial carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. 2014; 40: 113-120.

29. *Rieken M., Xylinas E., Kenth L. et al.* Effects of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cyctectomy for urothelial carcinoma // Urol. Oncol. 2014; 32: 7-14.

30. *Tan B.X., Yao W.X., Ge J. et al.* Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes // Cancer. 2011; 117: 5103-5111.

31. *Chen H., Yao W., Chu Q. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TK inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes // Cancer Lett. 2015 Dec 1; 369(1): 97-102. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.024. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341687.

32. *Lee J.H., Kim I.I., Jeon S.M. et al.* The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus // Int. J. Cancer. 2012 Aug 1; 131(3): 752-9. doi: 10.1002/ijc.26421. Epub 2011 Oct 20. PMID: 21913184.

33. *Jang W., Kim M.S., Lim J.S. et al.* Survival advantage associated with metformin usage in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy: a propensity score matching analysis // Anticancer Res. 2015; 35: 3047-3054.

34. *Casadei C.A., Maris G., Scarpi E. et al.* Effets of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib // Expert Opin. Pharmacother. 2015; 16: 2719-2725.

35. *Mayer M.J., Klotz L.H., Venkates-Waran Y.* The effect of metformin use during docetaxel chemotherapy on prostate cancer specific and overall survival of diabetic patients with castration resistant prostate cancer // J. Urol. 2016; 16: 31613-31615.

36. *Kordes S., Pollek M.N., Zwinderman A.H. et al.* Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial // Lancet Oncol. 2015; 16: 839-847.

37. *Kim J., Lim W., Kim E.K. et al.* Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrazole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR) // BMC Cancer. 2014; 14: 170.

38. *Pantziarka P., Bouche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – cimetidine as an anti-cancer agent // Ecancermedicalscience. 2014; 8: 485.

39. *Borentain P., Carmona S., Mathien A. et al.* Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis // Cancer Chemother. Pharmacol. 2016; 77: 847-856.

40. *Deva S., Jamerson M.* Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 8: CD007814.

41. *Kubecova M, Kolostova K., Pinterova K.* Cimetidin: an anticancer drug? // Europ. J. Pharm. Sci. 2011; 42: 439-444.

42. *Fukuda M., Kusama K., Sakashita H.* Cimetidine inhibits salivary gland tumor cell adhesion on to neural cells and induces apoptosis by blocking NCAM expression // BMC Camcer. 2008; 8: 376-382.

43. *Jiang C.G., Liu E.R., Yu M. et al.* Cimetidine induces apoptosis in gastric cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo // Oncol. Rep. 2010; 23: 693-700.
44. *Losurdo G., Princip M., Girardi B. et al.* Histamine and histaminergic receprots in colorectal cancer: from basic science to evidence-based medicine // Anticancer Agents Med. Chem. 2016.
45. *Zheng Y., Xu M., Lix L. et al.* Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells // Mol. Immunol. 2013; 54: 54-83.
46. *Adams W.J., Lawson J.A., Morris D.L.* Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and revers histamine stimulation in vitro and in vivo growth // Gut. 1994; 35:1632-1636.
47. *Kobayashi K., Matsumoto S., Monshima T. et al.* Cimetidine inhibits cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression // Cancer Res. 2000; 60: 3978-3984.
48. *Szincsak N., Heqyesi H., Hunyadi J. et al.* Cimetidine and tamoxifen derivate reduce tumor formation in scid mice xenotransplanted with a human melanoma cell line // Melanoma Res. 2002; 12: 231-240.
49. *Liefranc F., James S., Camby I. et al.* Combined cimetidine and temozolamide, compared with temozolamide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts // J. Neusurg. 2005; 102: 706-714.
50. *Kikuchi Y.M., Oomori K., Kizawa I., Kato K.* Effects of cimetidine on tumor growth and immune function in nude mice bearing human ovarian carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. 1985; 74: 495-498.
51. *Svensen L.B., Ross C., Knigge U. et al.* Cimetidine as an adjuvant treatment in colorectal cancer: a double-blind, randomized pilot study // Dis. Colon Rectum. 1995; 38: 514-518.
52. *Kinouchi T., Sakamoto J., Tsukamoro T.* Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2006; 132: 499-504.
53. *Tatokaro M., Fujii Y., Kawakami S. et al.* Phase II trial of interferon-alpha, cimetidin, cyclooxigenase-2 inhibitor and rennin-angiotensin system inhibitor (ICCA-therapy) for advanced renal cell carcinoma // Cancer Sci. 2011; 102: 137-143.
54. *Pantziarka P., Bowuche G., Meheus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – mebendazole as anti-cancer agent //Ecancarmedicalscience. 2014 Jul 10; 8: 443. doi: 10.3332/ecancer.2014.443. eCollection 2014. PMID: 25075217.
55. *Mukhopadhyay T., Sasaki J., Ramesh R., Rott J.J.* Mebendazole elicts a potent antitumor effect on human cancer cell line both in vitro and in vivo // Chem. Cancer Res. 2002 Sep;8(9):2963-9. PMID: 12231542.
56. *Nygren P., Fryknas M., Adgerup B., Larsson R.* Reposotioning of the antihelmints drug mebendazole for the treatment for colon cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013 Dec; 139(12): 2133-40. doi: 10.1007/s00432-013-1539-5. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24135855.
57. *Zhang F., Li Y., Zhang H. et al.* Antihelmentic mebendazole enhances cisplatin`s effect on suppressing cell proliferation and promotes differentiation head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) // Oncotarget. 2017 Jan 16. doi: 10.18632/oncotarget.14673. [Epub ahead of print]. PMID: 28099902.
58. *Doudican N., Rodriguez A., Osman I., Orlow S.J.* Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells // Mol. Cancer Res. 2008; 6: 1308-1315.
59. *Bai R.Y., Staedtke V., Aprhys C. et al.* Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multifome // Neurooncol. 2011; 13: 974-982.
60. *Nygren P., Larsson R.* Drug repositioning from bench to bedside: tumor remission by the antihelminic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer // Acta Oncologica. 2014; 53: 427-428.
61. *Coyne C.P., Jones T., Beer R.* Gemcitabine – (C4-amide)-[anti-HER2/neu] anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with mebendazole against chemotherapeutic-resistant mammary adenocarcinoma // J. Clin. Exp. Oncol. 2013.
62. *Sawanyawisuth K., Williamson T., Wongkham S., Riggins G.J.* Effect of the antiparasitic drug mebendazole in cholangiocarcinoma growth // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 2014; 44: 1261-1270.
63. *Pinto L.C., Soares B.M., Pinheirp J. et al.* The antihelmentic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model // Toxicol. In Vitro. 2015; 29: 2038-2044.
64. *Martarelli D., Pompei P., Baldi C., Mazzoni G.* Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice // Cancer Chemother, Pharmacol. 2008; 61: 809-817.
65. *Dobrosotskaya I.Y., Hammer G.D., Schteigart D.F. et al.* Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma // Endocr. Pract. 2011; 17: 59-62.

CONTENTS

BASIC SCIENCE IN ONCOLOGY: YEAR 2016 OVERVIEW

E.N. Imyanitov **85**

CANCER MOONSHOT

F.V. Moiseenko, V.M. Moiseyenko **93**

NEUROONCOLOGY

D.E. Matsko, M.V. Matsko, E.N. Imyanitov **103**

2016: ADVANCES IN MEDICAL ONCOLOGY

V.A. Chubenko **115**

2016: NEW DIRECTIONS IN RADIATION THERAPY

N.V. Dengina, T.V. Mitin, A.O. Likhacheva **125**

REPURPOSING DRUGS IN ONCOLOGY

D.B. Korman **139**

® **Volume 18, №1, 2017**

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg),
Deputy Chief Editor –
S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow),
Executive Secretary of the journal –
N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
P.V. Balakhnin, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
D.E. Matsko, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseyenko, Doctor of Medicine (Санкт-Петербург)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
Published with materials of the «Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the State Russian Press Committee. No. P 4235 on January 28, 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 13.03.2017.
Circulation is 1200 copies.
Volume is 9,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**

ДЛЯ ЗАМЕТОК