ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

РАК ЛЕГКОГО



Android

iOS

Т. 19, №2, 2018



Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. (по состоянию на 07.06.2017 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЯХ В ОПУХОЛЯХ ЛЁГКОГО
Е.Н. Имянитов **93**

ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКА ЛЁГКОГО К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR: НОВЫЕ АСПЕКТЫ
Ф.В. Моисеенко **106**

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ
А.А. Богданов **117**

Раздел 2. СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ КОЛОРЕКТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ С ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ОТВЕРСТИЯ (NOSE): ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА
И.Л. Черниковский, А.А. Смирнов, Н.В. Саванович, А.В. Гаврилюков, В.М. Моисеенко **129**

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Е.М. Бит-Сава, М.Г. Анчабадзе, М.А. Моногарова, В.М. Моисеенко **138**

ПЯТНАДЦАТЬ КУРСОВ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ РЕЦИДИВА РАКА СЛИЗИСТОЙ ДНА ПОЛОСТИ РТА У ОДНОГО ПАЦИЕНТА
М.С. Ольшанский, А.Ю. Шкляров, Ю.С. Константинова, Е.Н. Сухочев, С.А. Стикина, А.Н. Редькин **149**

® **ТОМ 19, №2, 2018**

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 18.06.2018.
Тираж 1200 экз. Объем 8 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

© Е.Н. Имянитов, 2018
УДК 616.24-006
ББК 55.694.123

НИИ онкологии им. Н.Н. Петров Минздр в России (С нкт-Петербург, Россия)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЯХ В ОПУХОЛЯХ ЛЁГКОГО

Е.Н. Имянитов

MOLECULAR TARGETS IN LUNG CANCER: CURRENT STATUS

Е.Н. Имянитов
Профессор, доктор медицинских н ук, член-корреспондент РАН,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петров Минздр в России,
197758, Россия, С нкт-Петербург, пос. Песочный, Ленингр дск я ул., 68.
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,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Р к лёгкого (РЛ) является с мым ч стым онкологическим з болев нием. Возможности лечения РЛ в зн чительной мере з висят от того, вызв н ли опухоль курением или её возникновение не связ но с воздействием т б чного дым . РЛ у некурящих п циентов х р ктеризуется повышенной ч стотой мут ций в ген х EGFR, ALK, ROS1, RET, MET и BRAF – для к ждой из этих кин з имеются эффективные тер певтические ингибиторы. Эти генетические повреждения з метно реже встреч ются в новообр зов ниях, полученных от курильщиков. В то же время, опухоли, ссоциир нные со злоупотреблением т б чными изделиями, отлич ются высоким совокупным количеством мут ций и поэтому имеют повышенные ш нсы ответ н тер пию ингибитор ми контрольных точек иммунного ответ . Р к лёгкого является первой солидной опухолью, для которой молекулярн я ди гностик ст л применяться не только вн ч ле, но и в процессе лечения. П циенты с EGFR-мутиров нным РЛ, у которых н блюд ется прогрессия з болев ния н фоне тер пии гефитинибом, эрлотинибом или ф тинибом, должны проходить тестиров ние н предмет появления второй мут ции в гене EGFR – T790M. Присутствие этой мут ции свидетельствует о целесообр зности н зн чения ингибитор EGFR третьего поколения – преп р т осимертиниб. Для мониторинг изменений молекулярного портрет РЛ н фоне тер пии может применяться н лиз циркулирующей ДНК – т.н. жидкостн я биопсия.

Ключевые слов : *р к легкого, мут ция, курение, опухоль, ингибитор.*

Lung cancer (LC) is the most frequent oncological disease worldwide. Treatment opportunities may significantly depend on the smoking status of the patients. LC in non-smokers are characterized by elevated frequency of EGFR, ALK, ROS1, RET, MET and BRAF mutations. There are highly effective inhibitors for each of the mentioned mutated kinases. Mutations in the above genes are significantly less common in smoking-induced LCs. However, LCs arising in smokers usually demonstrate high mutation burden and therefore have increased responsivity to immune checkpoint

* Д нн я р бот поддерж н гр нтом РФФИ 17-54-12007.

modulators. LC is the first solid tumor for which molecular diagnosis began to be utilized not only at the start of the treatment, but also during the course of therapy. Patients with EGFR-mutated LC progressing on gefitinib, erlotinib or afatinib are to be tested for EGFR T790M mutation, with subsequent administration of osimertinib in T790M-positive cases. Liquid biopsy utilizing circulating tumor DNA is being increasingly used for LC monitoring.

Keywords: *lung cancer, mutation, smoking, tumor, inhibitor.*

Рак лёгкого у курильщиков и некурящих

Р к лёгкого (РЛ) является с мой ч стой онкологической п тологией в современном мире – ежегодное количество з болевших достиг ет 1,8 миллион человек, при этом 1,6 миллион случ ев РЛ з к нчив ется лет льным исходом [http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp]. Весьм существенно поним ть, что одн и т же нозологическ я форм объединяет 2 биологически р зличных з болев ния – РЛ, индуциров нный курением, и РЛ у некурящих. К жд я из этих р зновидностей РЛ имеет х р ктерные молекулярные х р ктеристики, которые в зн чительной мере определяют т ктику системного лечения п циентов.

В XX веке н блюд лось зн чительное изменение структуры з болев емости РЛ. Изн ч льно «эпидемия» РЛ был вызв н резким ростом употребления сиг рет. Исторически сиг реты формиров лись из крепких сортов т б к , содерж щих зн чительное количество смол (high-tar cigarettes). Эти сиг реты не позволяют осуществлять глубокую инг ляцию т б чного дым ; более того, воздействие смол с-социиров но преимущественно с возникновением плоскоклеточного гистологического тип р к лёгкого [47].

Несколько десятилетий н з д в стр н х З п д н метилось з метное изменение моды в отношении курения. Колосс льную популярность приобрели т.н. «лёгкие» сиг реты, отлич ющиеся иными вкусовыми х р ктеристик ми т б чного дым , и, гл вное, низким содерж нием смол в продукт х сгор ния т б к (low-tar cigarettes, light cigarettes). Это привело к зн чительному снижению з болев емости плоскоклеточным р ком лёгкого. К сож лению, н дежд м н относительную «безоп сность» лёгких сиг рет не суждено было опр вд ться – ок з лось, что эти р зновидности т б чных изделий продуцируют иные к нцерогенные веществ , именно нитроз мины. Нитроз мины вызыв ют другую гистологическую р зновидность РЛ – денок рциномы. Т.к. т б чный дым, продуцируемый «лёгкими» сиг рет ми, пригоден для глубокой инг ляции, изменился спектр н томических р зновидностей РЛ – ч ще ст ли н блюд ться периферические новообр зов ния лёгкого.

Выявление выр женных ссоци ций между курением и риском РЛ ст ло одним из гл вных событий онкологии XX век – оно положило н ч ло эффективной профил ктике р к . В середине XX век курение являлось пр ктически неотъемлемым трибутом поведения у большинств мужчин, прожив ющих в стр н х Северной Америки и З п дной Европы – н курильщиков приходилось до 80% мужского н селения. Неудивительно, что при подобной р спростр нённости курения случ и РЛ у некурящих вносили незн чительный вкл д в структуру з болев емости РЛ. Возможность р звития р к лёгкого вне з висимости от воздействия к нцерогенных ф кторов ст л привлек ть вним ние специ листов только в н ч ле этого век – подобные н блюдения ст ли возможными бл год ря эффективности борьбы с курением и снижения общей ч стоты д нного з болев ния. Ст ло очевидным, что р к лёгкого у некурящих предст влен преимущественно опухолями железистого происхождения [31].

Популяционные особенности употребления т б чных изделий игр ют критическую роль в структуре з болев емости РЛ. В стр н х З п д в н стоящее время р ком лёгкого болеют те люди, которые курили облегчённые сиг реты. Соответственно, в США и З п дной Европе денок рцином является доминирующей р зновидностью РЛ, и поэтому термины «р к лёгкого» и « денок рцином лёгкого» счит ются в определённой степени синоним ми. Соответственно, н З п де в структуре денок рцином лёгкого прев лируют случ и, связ нные с курением. Совершенно ин я ситу ция н блюд ется в Российской Федер ции. До с мого нед внего времени «обычные» крепкие сиг реты были единственным доступным т б чным продуктом, соответственно, р к у курящих был предст влен преимущественно плоскоклеточными к рцином ми. Эт з кономерность сейч с ст новится несколько менее выр женной: уже н чин ют з болев ть РЛ люди, которые н ч ли курить в конце 1980-х годов, в эпоху появления доступ к сиг рет м иностр нного производств . Тем не менее, регион льные особенности структуры з болев емости РЛ пок сохр няются. Р ки у курильщиков в РФ проявляются себя преимущественно плоскоклеточными р зновидностями новообр зов ний. Если же мы примем во вним ние денок рциномы, то, в отличие от З п д , примерно половин случ ев железистого р к лёгкого у н с в стр не н блюд ется у некурящих п циентов. Эт ст тистик имеет з метную пр ктическую зн чимость: под вляющее большинство мут ций, ссоциировнных с ответом РЛ н лечение, регистрируется только в денок рцином х, причём преимущественно у некурящих больных. Соответственно, встреч емость клинически зн чимых мут ций в п циентов с РЛ х р ктеризуется весьм зн чительными р зличиями между Россией и стр н ми З п д [19, 32].

Мутации в гене EGFR

Случ йное открытие мут ций в гене эпидерм льного ф ктор рост (EGFR, epidermal growth factor) ст ло гл вным событием клинической онкологии прошедшего десятилетия. Изн ч льно р зр ботк ингибиторов EGFR основыв л сь н том ф кте, что пр ктически все опухоли эпители льного происхождения (к рциномы) х р ктеризуются увеличением экспрессии д нного белк . Соответственно, ожид лось, что ингибиторы EGFR будут предст влять из себя «универс льное лек рство против р к » [3]. Р нние ф зы клинических испыт ний не подтвердили этой гипотезы: несмотря н успешность л бор торных экспериментов, объективные ответы к рцином н гефитиниб или эрлотиниб у п циентов н блюд лись исключительно редко. Тем не менее, в испыт ниях ф зы I было одно з метное исключение: в исследов нии Ranson et al. [39] 4 из 16 п циентов с РЛ продемонстриров ли выр женный ответ н тер пию гефитинибом. Из доступной литер туры не очень понятно, к к клинические исследов тели смогли подобр ть столь «уд чных» больных: ч стот мут ций ген EGFR, ссоцииров нных с ответом н гефитиниб, в европейских популяциях п циентов с РЛ не превыш ет 10%. Соответственно, ост ётся неясным, связ но ли т кое высокое число ответов (т.е. случ ев с мут циями) с исключительным везением, или столь необычн я ст тистик объясняется к ими-либо неопубликов нными дет лями орг низ ции д нного клинического испыт ния.

Н основе результ тов исследов ний ф зы I гефитиниб и эрлотиниб были допущены к клиническим испыт ниям ф зы II, включ вших предлеченных п циентов с РЛ. Опять же, бл гоприятное влияние н результ ты р бот с гефитинибом ок з л тот ф кт, что исследов ние проводилось в 2 стр н х – в США и Японии. У зи тских п циентов н блюд л сь беспрецедентн я ч стот ответов н лечение – это связ но с тем обстоятельством, что мут ции в гене EGFR х р ктеризуются з метно увеличенной встреч емостью у предст вителей восточной р сы [14].

Успех испыт ний ф зы II способствов л иници ции исследов ний ф зы III, которые предусм трив ли н зн чение гефитиниб хемон ивным п циент м с РЛ в комбин ции с цитост тической тер пией. Целесообр зность подобного исследов ния подкреплял сь результ т ми экспериментов н животных. К р зоч ров нию созд телей преп р т , исследов ние ф зы III з кончилось неуд чей – доб вление гефитиниб к химиотер пии не приводило к ст тистически достоверному улучшению результ тов лечения. Тем не менее, специ листы отмеч ли, что у единичных больных н блюд лся беспрецедентный по своей глубине и длительности ответ н тер пию ингибитором EGFR [4].

Р зг дк этого необъяснимого феномен увидел стр ницы открытой печ ти в 2004 году. Ср зу три мерик нских исследов тельских коллектив , имевших доступ к м тери л м клинических исследов ний гефитиниб , выполнили дост точно простой эксперимент – они полностью просеквениров ли последов тельность ген EGFR в опухолевой ДНК. Ок з лось, что к рциномы, полученные от тех немногих п циентов, которые х р ктеризов лись ответом н гефитиниб, содерж ли в своём геноме р нее неизвестные мут ции в гене EGFR. Н против, у п циентов с неизменённой структурой д нного рецептор лечение было неэффективным [30, 34, 36]. В ретроспективе, д нн я ситу ция является беспрецедентной для медицинской н уки. Преп р ты гефитиниб и эрлотиниб изн ч льно р зр б тыв лись к к ингибиторы норм льного рецептор EGFR, при этом в д нном контексте они ок з лись совершенно бесполезными. Н против, эти же лек рственные средств продемонстриров ли уник льную эффективность у п циентов с мут циями EGFR, одн ко последов тельность событий ок з л сь совершенно нех р ктерной для н уки. Следов ло бы ожид ть, что сн ч л учёные откроют с м ф кт н личия мут ций у п циентов и н основ нии этих зн ний н чнут р зр ботку ингибиторов мутиров нного EGFR. Получилось н оборот: сн ч л появились преп р ты, созд нные для других пок з ний, в результ те клинических испыт ний гефитиниб и эрлотиниб были выявлены мут ции, предиктивные в отношении эффект этих лек рственных средств.

Тестиров ние мут ций в гене EGFR прочно вошло в ст нд рты обследов ния п циентов с р ком лёгкого, гефитиниб, эрлотиниб или н логичные преп р ты ст ли неотъемлемым компонентом лечения EGFR-мутиров нного РЛ. Предст вляет большой интерес тот ф кт, что к рциномы с мут циями в гене EGFR имеют зн чительные особенности в отношении своих клинических х р ктеристик. По совсем непонятным причин м генетические повреждения EGFR встреч ются в 3–4 р з ч ще у предст вителей зи тской р сы по ср внению с п циент ми европейского происхождения. Эти н рушения т кже х р ктерны для «невинных» р ков – опухолей, возникших у некурящих п циентов. Помимо этого, мут ции EGFR встреч ются примерно в 2 р з ч ще у женщин по ср внению с мужчин ми, причём эти р зличия не объясняются р зной пропорцией курильщиков у предст вителей обоих полов. В целом, н EGFR-мутиров нные к рциномы приходится до 50–70% случ ев РЛ в стр н х Азии и 10–15% з болев емости РЛ в Европе и США. У российских п циентов с денок рцином ми лёгкого ч стот мут ций EGFR ориентировочно в 2 р з выше по ср внению с другими стр н ми с преимущественно белым н селением – он сост вляет около 20%, что объясняется низкой долей курильщиков у российских п циентов с железистым типом р к лёгкого. В то же время, ч стот мут ций EGFR в общей выборке российских п циентов с РЛ является относительно низкой – он н ходится в ди п зоне 6–7%, т.к. боль-

шинство случ ев РЛ у н с в стр не предст влено плоскоклеточными р к ми [17].

Мут ция ex19del, х р ктеризующ яся более выр женным ответом н тер пию, сост вляет примерно 60–65% всех мут ций EGFR, причём её ч стот пр ктически один ков у п циентов р зного возр ст . Н против, минокислотн я з мен L858R, встреч ющ яся примерно у трети п циентов с ктив цией EGFR, демонстрирует явную тенденцию к увеличению ч стоты у пожилых п циентов [17]. Примерно 5% мут ций EGFR приходится н редкие в ри нты, обл д ющие р зной чувствительностью к гефитинибу, эрлотинибу и ф тинибу [9]. EGFR- ссоциированные р ки х р ктеризуются низким уровнем общей мут ционной н грузки, поэтому они плохо отвеч ют н тер пию ингибитор ми контрольных точек иммунного ответ [15].

Открытие мут ций в гене EGFR совершило революцию в орг низ ции лечения п циентов с р ком лёгкого. Появилось поним ние, что по кр йней мере некоторые р зновидности РЛ подд ются лечению – до появления гефитиниб и эрлотиниб многие онкологи скептически относились к с мой возможности системной тер пии этого з болев ния. Возникл потребность в морфологической дискримин ции между денок рцином ми и другими р зновидностями немелкоклеточного р к лёгкого – это ок з лось необходимым для отбор п циентов н молекулярное тестиров ние. Вр чи ст ли обр щ ть больше вним ние н пол, возр ст и н мнез курения п циентов. Н фоне успешного применения ингибиторов EGFR ст ли уч щ ться случ и мет ст зиров ния РЛ в мозг – ок з лось, что подобные ситу ции не являются бсолютно ф т льными и могут длительное время контролиров ться при помощи р диохирургии [23]. И, н конец, возникли предст вления о в жности клинического н лиз х р ктер прогрессиров ния з болев ния н фоне применяемой тер пии – именно для гефитиниб было пок з но, что в случ ях относительно медленного рост опухоли при уг с нии эффект от преп р т отмен д нной тер пии д леко не всегд является пр вильным решением. В н стоящее время многие п циенты с EGFR-мутиров нным РЛ продолж ют получ ть лечение гефитинибом д же н фоне возобновления увеличения р змеров опухолевых оч гов [33].

Транслокации генов ALK и ROS1

Открытие тр нслок ций ALK и ROS1 является вторым по зн чимости событием в лечении РЛ после идентифик ции мут ций EGFR. Удивительно, что р зр ботк методов лечения опухолей, содерж щих перестройки в ген х ALK и ROS1, т кже обяз н череде случ йных совп дений.

Историю вопрос следует н чин ть с созд ния преп р т кризотиниб, который вошёл в клинические испыт ния в к честве ингибитор рецепторной тирозинкин зы MET [18]. С м идея поиск ингибиторов MET основыв л сь н том ф кте, что многие к рциномы лёгкого х р ктеризуются мплифик цией и гиперэкспрессией д нного онкоген . В ходе испыт ний первой ф зы кризотиниб изн ч льно продемонстриров л клинический эффект лишь у одного п циент с РЛ. Удивительно, но опухоль, полученн я от этого п циент , не содерж л ник ких призн ков ктив ции ген MET. Руководители клинических испыт ний кризотиниб обр тили вним ние н 2 обстоятельств : во-первых, р зр ботчики преп р т зн ли, что кризотиниб обл д ет ктивностью не только по отношению к кин зе MET, но и к кин з м ALK и ROS1; во-вторых, испыт ниям кризотиниб сопутствов ло совп дение: ср зу 2 нез висимых исследов тельских коллектив обн ружили, что небольшой процент к рцином лёгкого содержит ктивирующую перестройку в гене ALK [42, 45]. Ост в лось проверить единственную ответившую н лечение к рциному н предмет н личия д нной тр нслок ции – ок з лось, что именно он был причиной столь выр женного лечебного эффект .

Эти н блюдения послужили толчком для клинических испыт ний, в ходе которых был продемонстриров н эффективность кризотиниб в отношении опухолей с перестройк ми ALK, несколько лет спустя – с тр нслок циями ген ROS1 [24, 44]. В середине этого десятилетия появились другие преп р ты, предн зн ченные для лечения этих р зновидностей РЛ [40].

Тр нслок ции ген ALK н блюд ются в 4–8% денок рцином лёгкого. Они х р ктеризуются полной реципрокностью с мут циями в гене EGFR, поэтому ALK-тестиров ние з ч стую выполняется после исключения н личия в опухоли генетического повреждения EGFR. К к и в случ е EGFR, перестройки ALK кр йне редко встреч ются в плоскоклеточных р к х, поэтому н тестиров ние н пр вляются преимущественно денок рциномы лёгкого. Существенно, что тр нслок ции ALK з метно ч ще н блюд ются у некурящих п циентов. С м я гл вн я х р ктеристик перестроек ALK – выр женн я ссоци ция с молодым возр стом п циентов. Если в общей выборке больных ч стот этих событий предст вляется невысокой, то у п циентов необычно молодого возр ст (до 40–50 лет) эти мут ции н блюд ются у весьм зн чительного числ з болевших. Рутинное выявление тр нслок ций ALK связ но с определёнными трудностями технического х р ктер . До нед внего времени в Европе и США в к честве основного метод ALK-ди гностики р ссм трив л сь флуоресцентн я гибридиз ция in situ (FISH). Применение этого метод осложнялось его кр йне высокой стоимостью и трудоёмкостью, т кже дост точно жёсткими требов ниями к к честву морфологического м тери л . Для предв рительного отбор преп р тов н исследов ния з ч стую пр ктикуется использов ние иммуногистохимического н лиз экспрессии ALK. Н иболее жизнеспособной

льтерн тивой FISH является ПЦР- н лиз, который, в отличие от упомянутых выше подходов, позволяется выявлять не только с м ф кт н личия тр нслок ции, но и генотипиров ть её в ри нт [19].

Перестройки ген ROS1 н блюд ются в несколько р з реже тр нслок ций ALK – их совокупн я ч стот сост вляет примерно 1,5%. ROS1-тр нслоциров нные новообр зов ния отлич ются полным сходством своих х р ктеристик с ALK-позитивными РЛ – дня них х р ктерны молодой возр ст, железист я гистология и отсутствие связи с курением. Ди гностик перестроек РЛ ст лкив ется с т кими же з труднениями, к к и тестиров ние ALK [28]. Результ ты, полученные в ходе клинических испыт ний кризотиниб в отношении к рцином лёгкого с перестройк ми ROS1, превосходят по пок з телям эффективности преп р т все известные исследов ния по лек рственному лечению РЛ [44].

Мутации в гене BRAF

Мут ции в гене BRAF были выявлены в ходе целен пр вленного скрининг опухолей р зличных лок лиз ций н предмет возможной ктив ции р зличных кин з. Основу этим исследов ниям положили успехи в р зр ботке иннов ционных ф рм кологических преп р тов – специфических н логов АТФ, способных избир тельно ингибиров ть отдельные протеинкин зы. В 2002 году было уст новлено, что мут ции BRAFV600E встреч ются примерно в половине случ ев мел ном [10]. Это открытие ст ло отпр вной точкой для р зр ботки ингибиторов мутиров нного BRAF – вемур фениб и д бр фениб . Последующие исследов ния выявили, что мут ции BRAF н блюд ются не только в мел ном х, но и в опухолях других лок лиз ций, пр вд , со зн чительно меньшей ч стотой [46].

Эпидемиология мут ций BRAF в к рцином х лёгкого изучен м ло, в связи с редкостью этих событий. Мут ции BRAFV600E н блюд ются примерно в 2–4% РЛ. К к и в случ е других мут ционных событий, их присутствие х р ктерно исключительно для денок рцином. Н блюд ется т кже определённ я ссоци ция с отсутствием н мнез курения, одн ко, р зличия между курильщик ми и некурящими выр жены в несколько меньшей степени, чем для EGFR, ALK и ROS1. Примеч тельно, что мут ции BRAF встреч ются примерно в р вной пропорции у предст вителей р зных возр стных групп. Н блюд ется полн я реципрокность этих событий в отношении других мут ций (EGFR, ALK, ROS1, MET, KRAS). BRAF-мутиров нные денок рциномы лёгкого не демонстрируют к кихлибо морфологических особенностей, отлич ющих их от других р зновидностей железистых р ков [6, 26].

Клинические испыт ния ингибиторов мутиров нного BRAF продемонстриров ли хорошие результ ты. Тем не менее, продолжительность эффект этих преп р тов измеряется всего несколькими месяц ми, т.к. к рциномы лёгкого обл д ют способностью з пуск ть компенс торные сигн льные к ск ды. В связи с этим н зн чение ингибиторов BRAFV600E пр ктически всегд комбинируется с применением ингибиторов кин зы MEK [37, 38].

Следует приним ть во вним ние, что помимо мут ции V600E, р сположенной в экзоне 15, для опухолей лёгкого т кже х р ктерны мут ции в экзоне 11 ген BRAF. Эти мут ции т кже дост точно редки – их ч стот измеряется несколькими процент ми. В рутинной клинической пр ктике ди гностик этих мут ций не проводится, т.к. для них пок не р зр бот но специфических лек рственных преп р тов [29].

Мутации в гене MET

Примерно 3% к рцином лёгкого х р ктеризуются мут циями, которые приводят к утр те последов тельностей экзон 14 при продукции соответствующего белк . При этом тирозинкин зный рецептор MET теряет способность к регулируемой дегр д ции, опосредов нной системой убиквитинов. Это приводит к избыточному н коплению продукт д нного ген – опухоли с утр той экзон 14 ген MET демонстрируют резкое увеличение экспрессии рецептор , выявляемое иммуногистохимическим методом. Подобные мут ции н ходятся в реципрокных вз имоотношениях с другими др йверными событиями – в некоторых выборк х EGFR/ ALK/ ROS/ KRAS-нег тивных к рцином лёгкого их ч стот достиг ет 20%. Степень ссоци ции мут ций в гене MET с н мнезом курения ост ётся предметом для изучения. Опухоли, возник ющие з счёт утр ты последов тельностей экзон 14 в продукте ген MET, демонстрируют хороший ответ н тер пию кризотинибом [2, 25, 35].

Зн чительно более з труднительным предст вляется вопрос о прич стности мплифик ций онкоген MET к п тогенезу РЛ. В ч стности, выявлены случ и сосуществов ния экстр копий д нного онкоген с другими др йверными мут циями – по-видимому, мплифик ция MET в подобных опухолях не является к уз тивным событием. В то же время, продемонстриров ны случ и мплифик ция MET, ссоцииров нные с клиническим ответом н тер пию ингибитор ми д нного рецептор [5, 43].

Нед вно были уст новлены случ и тр нслок ций, приводящие к высвобождению кин зного домен MET из-под регуляторного контроля. Подобные опухоли предст вляют интерес для н зн чения MET-специфической тер пии [7].

Мутации в гене KRAS

Др йверные мут ции в ген х семейств RAS были открыты более трёх десятилетий н з д. Несмотря н это, до сих пор не уд ётся р зр бот ть специфических и эффективных ингибиторов мутиров нных белков KRAS и NRAS. Стр тегия прорыв в поним нии и лечении р к , принят я по иници тиве бывшего

вице-президент США Дж. Б йден , р ссм трив ет р зр ботку ингибиторов белков RAS в к честве одного из приоритетов [22].

Мут ции в ген х семейств RAS н блюд ются примерно у 15–30% п циентов с р ком лёгкого. Счит ется, что мут ции KRAS ссоциировны с н мнезом курения, хотя это утверждение является истинным лишь отч сти. Действительно, если мы будем р ссм трив ть опухоли у курящих п циентов, то примерно треть из них ок жется RAS-мутиров нными. Более того, зн чительн я ч сть мут ций будет предст влен з меной KRASG12C, котор я отр ж ет экспозицию к к нцероген м т б чного дым . По сути, мут ции KRAS являются единственной ч стой р зновидностью генетических повреждений, н блюд емых у курильщиков [11].

Совсем другое р спределение мут ций н блюд ется у некурящих. Нужно помнить, что мут ции в ген х EGFR, ALK, ROS1, BRAF и KRAS являются вз имоисключ ющими событиями. При этом более трети РЛ у некурящих приходится н мут ции EGFR, ещё 8% – н тр нслок ции ALK, несколько процентов – н другие события. Если мы будем учитыв ть встреч емость мут ций не в общей выборке некурящих п циентов с РЛ, только у EGFR/ ALK/ ROS1/ BRAF/ MET-нег тивных п циентов, то этот пок з тель приблизится к т ковому у курильщиков. Интересно, что спектр з мен в «горячих» кодон х генов RAS у некурящих п циентов с РЛ отлич ется от т кового у курильщиков [41].

К кое пр ктическое зн чение имеют эти сведения? В последние годы по отношению к п циент м с KRAS-мутиров нным РЛ проводились клинические испыт ния ингибиторов кин зы MEK, которые ок з лись не вполне успешными [21]. Тем не менее, интерес к мутиров нным ген м RAS ост ётся очень высоким – есть н дежд , что подобные п циенты смогут уч ствов ть в новых клинических испыт ниях. Существенно, что тест н KRAS-мут цию может игр ть роль внутреннего контроля, по кр йне мере в к рцином х у некурящих п циентов: если в отсутствие мут ций в ген х EGFR, ALK, ROS1, BRAF и MET обн ружив ется мут ция KRAS, то молекулярный н лиз опухоли можно счит ть з вершённым. Н против, полное отсутствие к ких-либо известных др йверных мут ций является дост точно редким событием и з ст вляет з дум ться либо о технических погрешностях н лиз , либо о целесообр зности выполнении нест нд ртных тестов (н пример, н лиз мплифик ции и экспрессии ген HER2).

Совокупная мутационная нагрузка

Опухолевые клетки х р ктеризуются присутствием десятков и сотен сом тических мут ций. Многие из них не игр ют непосредственной роли в п тогенезе опухоли – в отличие от т.н. «др йверных» мут ций их н зыв ют «п сс жир ми». Более того, только ч сть мут ций является кодирующими, т.е. приводящими к изменению минокислотной последов тельности белков.

Опухоли лёгкого, возник ющие у курильщиков, х р ктеризуются колосс льным количеством мут ций – это связ но с воздействие к нцерогенов т б чного дым . Н против, к рциномы у некурящих и/ или РЛ, ссоциировнные с мут циями EGFR или ALK, отлич ются дост точно низким количеством мут ционных событий. Уровень мут ционной н грузки н прямую отр ж ется н иммуногенности опухолей. К к следствие, вероятность ответ н тер пию ингибитор ми контрольных точек иммунного ответ в зн чительной мере з висит от совокупного количеств мут ций (tumor mutation burden, TMB) [12].

Ан лиз д нного пок з теля требует секвениров ния всей кодирующей ч сти геном в опухолевой и норм льной тк нях – этот тест требует специ льного дорогостоящего оборудов ния и колосс льных з тр т. В пр ктической деятельности получение достоверных сведений об н мнезе курения является не менее ценным ргументом в пользу н зн чения иммунотер пии или отк з от неё, чем сложные молекулярные тесты [13].

Эволюция опухолей лёгкого в процессе лечения

Ещё одним колосс льным достижением молекулярной онкологии является прорыв в обл сти изучения эволюции молекулярных портретов опухолей в процессе лечения. В целом, геном опухоли х р ктеризуется высоким уровнем генетической нест бильности – с этим связ н зн чительн я молекулярн я гетерогенность р зличных уч стков опухолевых оч гов. Тем не менее, в отношении «др йверных» мут ций внутриопухолев я гетерогенность не является х р ктерным событием – именно поэтому пр ктически все ди гностические мероприятия, применяемые в отношении р к лёгкого, огр ничив ются исследов нием единственного обр зц биопсийного м тери л [20].

В ходе естественного формиров ния и рост опухолевого оч г н копление многих мут ций происходит более-менее случ йным обр зом – многие из генетических событий созд ют «мут ционный шум», но не уч ствуют н прямую в селекции опухолевых клонов. Ситу ция к рдин льным обр зом меняется при н зн чении лечения – в н ибольшей степени эволюция опухолевых клонов при воздействии т ргетной тер пии изучен для EGFR-мутиров нных к рцином лёгкого. Н фоне эффективного системного лечения момент льное преимущество приобрет ют клоны клеток, обл д ющие способностью противостоять воздействию лек рственного преп р т . В ряде случ ев отдельные резистентные клетки предсуществуют уже в исходной опухоли, в других ситу циях они, возможно, возник ют уже в процессе тер пии. Появление резистентных клонов, по-видимому, не является линейным процессом – в первые ч сы или дни после н ч л лек рственного воздействия происходит экспрессионное перепро-

гр ммиров ние некоторых клеток, позволяющее им пережить лек рственную н грузку и сформиров ть резерву р для проб ции новых генетических событий [16].

Основным мех низмом приобретения резистентности к гефитинибу и эрлотинибу является появление второй мут ции в гене EGFR – T790M. Эт мут ция изменяет конформ цию рецептор и уменьш ет его связыв ние с лек рственным преп р том. Аллель T790M н блюд ется примерно в 50% РЛ, резистентных к ингибитор м EGFR первого поколения. Для T790M-мутиров нных к рцином лёгкого созд н новый ингибитор EGFR – преп р т осимертиниб. Он уже успешно прошёл клинические испыт ния и з регистриров н к применению. Помимо эксп нсии T790M-позитивных клонов, резистентность РЛ к тер пии ингибитор ми EGFR обеспечив ться и другими генетическими событиями, н пример, мплифик цией онкогенов MET и HER2, мут циями в ген х семейств RAS и т.д. Опис ны случ и возникновения р зных гефитиниб-резистентных мут ций в р зличных опухолевых оч г х, полученных от одного и того же п циент н фоне нти-EGFR тер пии. Сходные по своей сути процессы обн ружены в отношении других РЛ-специфических мутиров нных белков и их ингибиторов, в ч стности, ALK, ROS1, MET и т.д. [27].

Ди гностик мут ций, возник ющих в процессе приобретения резистентности опухоли к тер пии, имеет колосс льное клиническое зн чение, но при этом ст лкив ется с вполне очевидными трудностями, именно с необходимостью повторных биопсий множественных мет ст тических оч гов. В к честве компромиссного подход для мониторинг биологических х р ктеристик опухолевого клон в процессе лечения з ч стую применяется жидкостн я биопсия.

Жидкостная биопсия

Жидкостн я биопсия подр зумев ет комплекс методов, н пр вленных н выявление и н лиз опухолевых клеток или их фр гментов в жидкостных сред х орг низм (крови, моче, слюне, мокроте и т.д.). Для п циентов с РЛ н иболее изученным спектом в этой обл сти является н лиз циркулирующей ДНК, поп д ющей в пл зму непосредственно из опухолевых клеток. В ре льной пр ктике жидкостн я биопсия ст лкив ется со зн чительными трудностями: в ч стности, он является эффективной только в тех случ ях, когд у п циент н блюд ется уже дост точно большой объём опухолевых оч гов, в то время к к для н лиз м леньких опухолей у д нного метод не хв т ет чувствительности. Другим интересным моментом является тот ф кт, что выделение опухолевой ДНК в кровоток х р ктерно преимущественно для плоскоклеточных р ков, т.е. для той р зновидности РЛ, при которой не н блюд ется большого количеств «полезных» мут ций. Н против, денок рциномы, которые предст вляют н ибольший интерес для т ргетной тер пии, отлич ются низким содерж нием циркулирующей ДНК в пл зме [1].

В теории, жидкостн я биопсия иногд позволяет уст новить мут ционный ст тус опухолевого оч г ещё н эт пе формиров ния первичной опухоли. Одн ко ник кой необходимости в применении подобного тест в д нной ситу ции нет. Действительно, в р споряжении онкологов пр ктически всегд имеются обр зцы опухолевой тк ни, либо в виде морфологического, либо в виде цитологического преп р тов. И те, и другие позволяют выполнить н лиз со 100%-ой степенью достоверности. Жидкостн я биопсия является косвенным методом – он н лизирует не с м опухолевый м тери л, его фр гменты. Соответственно, чувствительность этого метод достиг ет ориентировочно 50%, т.е. д же в иде льной ситу ции мутиров нн я циркулирующ я ДНК выявляется лишь у половины п циентов с присутствием мут ций в опухолевой тк ни. Жидкостн я биопсия р бот ет н гр ни возможностей методов детекции нуклеиновых кислот – это созд ёт риски получения не только ложно-отриц тельных, но и ложно-положительных результ тов.

Ситу ция в корне меняется, если мы говорим о молекулярной ди гностике РЛ при прогрессиров нии з болев ния н фоне тер пии ингибитор ми тирозинкин з. Если первичн я ди гностик онкологического з болев ния всегд подр зумев ет необходимость биопсии опухолевого оч г , то выполнение повторных биопсий в процессе лечения не относится к ст нд ртным мероприятиям. Помимо естественных технических и деонтологических з труднений, сопряжённых с многокр тным н лизом мет ст тических оч гов, следует помнить, что в связи с существов нием множеств льтерн тивных мех низмов приобретения резистентности к тер пии н лиз единичного уч стк прогрессирующей опухоли может не отр ж ть всей комплексности этого процесс . Именно поэтому жидкостн я биопсия может являться привлек тельным ди гностическим подходом, н пример, при выборе второй линии тер пии: использов ние н лиз циркулирующей ДНК не сопряжено со стр д ниями п циент и, по кр йней мере, в теории, позволяет получить интегр льную информ цию о молекулярных х р ктеристик х прогрессирующих опухолевых оч гов. В н стоящее время жидкостн я биопсия ст л широко применяться для ди гностики мут ций EGFRT790M при решении вопрос о целесообр зности н зн чения осимертиниб .

Существуют эксперимент льные р зр ботки, н пр вленные н д пт цию жидкостной биопсии к р нней ди гностике РЛ. В ч стности, большой резон нс вызв л р бот Cohen et al. [8], в которой п циенты со злок чественными новообр зов ниями р нних ст дий тестиров лись с применением комплекс белковых и мут ционных м ркеров. Пр ктическ я применимость подобных р зр боток будет уст новлен в с мые ближ йшие годы.

Список литературы

1. *Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambrana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sponer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Kareht S., Shah R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N., Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hackshaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C.* Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. // Nature. – 2017. – Vol. 545, № 7655. – P. 446–451.

2. *Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P., Heng J.C., Dahlberg S.E., Jänne P.A., Verma S., Christensen J., Hammerman P.S., Sholl L.M.* MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. // J ClinOncol. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 721–30.

3. *Baselga J.* Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. // Oncologist. – 2002. – Vol. 7, Suppl 4. – P. 2–8.

4. *Burton A.* What went wrong with Iressa? // Lancet Oncol. – 2002. – Vol. 3, № 12. – P. 708.

5. *Caparica R., Yen C.T., Coudry R., Ou S.I., Varella-Garcia M., Camidge D.R., de Castro G. Jr.* Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. // J ThoracOncol. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 141–144.

6. *Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Jänne P.A.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, № 16. – P. 4532–40.

7. *Cho J.H., Ku B.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Park K., Ahn M.J.* KIF5B-MET Gene Rearrangement with Robust Antitumor Activity in Response to Crizotinib in Lung Adenocarcinoma. // J ThoracOncol. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e29–e31.

8. *Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930.

9. *D'Arcangelo M., D'Incecco A., Cappuzzo F.* Rare mutations in non-small-cell lung cancer. // Future Oncol. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 699–711.

10. *Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. // Nature. – 2002. – Vol. 417, № 6892. – P. 949–54.

11. *Dogan S., Shen R., Ang D.C., Johnson M.L., D'Angelo S.P., Paik P.K., Brzostowski E.B., Riely G.J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M.* Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, № 22. – P. 6169–77.

12. *Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zahurak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rekhtman N., Olah Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Caushi J.X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Merghoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, № 21. – P. 1976–1986.

13. *Fujimoto D., Yoshioka H., Kataoka Y., Morimoto T., Kim Y.H., Tomii K., Ishida T., Hirabayashi M., Hara S., Ishitoko M., Fukuda Y., Hwang M.H., Sakai N., Fukui M., Nakaji H., Morita M., Mio T., Yasuda T., Sugita T., Hirai T.* Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. // Lung Cancer. – 2018. – Vol. 119. – P. 14–20.

14. *Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R.P., Baselga J.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). // J ClinOncol. – 2003. – Vol. 21, № 12. – P. 2237–46.

15. *Garassino M.C., Gelibter A.J., Grossi F., Chiari R., Parra H.S., Cascinu S., Cognetti F., Turci D., Blasi L., Bengala C., Mini E., Baldini E.E., Quadrini S., Ceresoli G.L., Antonelli P., Vasile E., Pinto C., Fasola G., Galetta D., Macerelli M.,*

Giannarelli D., Lo Russo G., de Marinis F. Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small-cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. // J ThoracOncol. – 2018. (In press).

16. *Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Maruvka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raoof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A.* Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. // Nat Med. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 262–9.

17. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.Sh., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyeu I.V., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. // Mol Diagn Ther. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 401–6.

18. *Iwama E., Okamoto I., Harada T., Takayama K., Nakanishi Y.* Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. // Onco Targets Ther. – 2014. – Vol. 7. – P. 375–85.

19. *Iyevleva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharisski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N.* Novel ALK fusion partners in lung cancer. // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 362, № 1. – P. 116–21.

20. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shah R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C.;* TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2017. Vol. 376, № 22. – P. 2109–2121.

21. *Jänne P.A., van den Heuvel M.M., Barlesi F., Cobo M., Mazieres J., Crinò L., Orlov S., Blackhall F., Wolf J., Garrido P., Poltoratskiy A., Mariani G., Ghiorghiu D., Kilgour E., Smith P., Kohlmann A., Carlile D.J., Lawrence D., Bowen K., Vansteenkiste J.* Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 18. – P. 1844–1853.

22. *Kaiser J., Couzin-Frankel J.* Biomedical research. Biden seeks clear course for his cancer moonshot. // Science. – 2016. – Vol. 351, № 6271. – P. 325–6.

23. *Khandekar M.J., Piotrowska Z., Willers H., Sequist L.V.* Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors and Radiation in the Management of Brain Metastases from EGFR Mutant Lung Cancers. // Oncologist. – 2018. (In press).

24. *Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G., Ou S.H., Dezube B.J., Jänne P.A., Costa D.B., Varella-Garcia M., Kim W.H., Lynch T.J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J.A., Sequist L.V., Tan W., Gandhi L., Mino-Kenudson M., Wei G.C., Shreeve S.M., Ratain M.J., Settleman J., Christensen J.G., Haber D.A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G.I., Clark J.W., Iafrate A.J.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, № 18. P. 1693–703.

25. *Lee G.D., Lee S.E., Oh D.Y., Yu D.B., Jeong H.M., Kim J., Hong S., Jung H.S., Oh E., Song J.Y., Lee M.S., Kim M., Jung K., Kim J., Shin Y.K., Choi Y.L., Kim H.R.* MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. // J ThoracOncol. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 1233–1246.

26. *Leonetti A., Facchinetti F., Rossi G., Minari R., Conti A., Friboulet L., Tiseo M., Planchard D.* BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 66. – P. 82–94.

27. *Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A.* Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 65. – P. 1–10.

28. *Lin J.J., Shaw A.T.* Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. // J ThoracOncol. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. 1611–1625.

29. *Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J.* Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. // J ThoracOncol. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1669–74.

30. *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. 2129–39.

31. *McIntyre A., Ganti A.K.* Lung cancer-A global perspective. // J SurgOncol. – 2017. – Vol. 115, № 5. – P. 550–554.

32. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N.* High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. // Oncology. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 231–8.

33. *Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninov M.M., Zhuravlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N.* Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. // Oncol Res Treat. – 2016. – Vol. 39, № 10. – P. 605–614.

34. *Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. // Science. – 2004. – Vol. 304, № 5676. – P. 1497–500.

35. *Paik P.K., Drilon A., Fan P.D., Yu H., Rekhtman N., Ginsberg M.S., Borsu L., Schultz N., Berger M.F., Rudin C.M., Ladanyi M.* Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. // Cancer Discov. – 2015. – Vol. 5, № 8. – P. 842–9.

36. *Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. // Proc Natl AcadSci USA. – 2004. – Vol. 101, № 36. – P. 13306–11.

37. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A.M. Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 984–993.

38. *Planchard D., Kim T.M., Mazieres J., Quoix E., Riely G., Barlesi F., Souquet P.J., Smit E.F., Groen H.J., Kelly R.J., Cho B.C., Socinski M.A., Pandite L., Nase C., Ma B., D'Amelio A. Jr., Mookerjee B., Curtis C.M. Jr., Johnson B.E.* Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 642–50.

39. *Ranson M., Hammond L.A., Ferry D., Kris M., Tullo A., Murray P.I., Miller V., Averbuch S., Ochs J., Morris C., Feyereislova A., Swaisland H., Rowinsky E.K.* ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. // J ClinOncol. – 2002. – Vol. 20, № 9. – P. 2240–50.

40. *Ricciuti B., De Giglio A., Mecca C., Arcuri C., Marini S., Metro G., Baglivo S., Sidoni A., Bellezza G., Crinò L., Chiari R.* Precision medicine against ALK-positive non-small cell lung cancer: beyond crizotinib. // Med Oncol. – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 72.

41. *Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D., Marks J., Li A., Chitale D.A., Nafa K., Riedel E.R., Hsu M., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M.* Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, № 18. – P. 5731–4.

42. *Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y., Tan Z., Stokes M., Sullivan L., Mitchell J., Wetzel R., Macneill J., Ren J.M., Yuan J., Bakalarski C.E., Villen J., Kornhauser J.M., Smith B., Li D., Zhou X., Gygi S.P., Gu T.L., Polakiewicz R.D., Rush J., Comb M.J.* Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. // Cell. – 2007. – Vol. 131, № 6. – P. 1190–203.

43. *Schildhaus H.U., Schultheis A.M., Rüschoff J., Binot E., Merkelbach-Bruse S., Fassunke J., Schulte W., Ko Y.D., Schlesinger A., Bos M., Gardizi M., Engel-Riedel W., Brockmann M., Serke M., Gerigk U., Hekmat K., Frank K.F., Reiser M., Schulz H., Krüger S., Stoelben E., Zander T., Wolf J., Buettner R.* MET amplification status in therapy-naive adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. // Clin Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 907–15.

44. *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. 371, № 21. – P. 1963–71.

45. *Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sohara Y., Sugiyama Y., Mano H.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. // Nature. – 2007. – Vol. 448, № 7153. – P. 561–6.

46. *Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.* Molecular Tests for the Choice of Cancer Therapy. // Curr Pharm Des. – 2017. – Vol. 23, № 32. – P. 4794–4806.

47. *Wynder E.L., Muscat J.E.* The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. // Environ Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, Suppl 8. – P. 143–8.

References

1. *Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambrana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sponer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Kareht S., Shah R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N.,

Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hackshaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. Nature. 2017 Apr 26; 545(7655): 446-451.

2. *Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P., Heng J.C., Dahlberg S.E., Jänne P.A., Verma S., Christensen J., Hammerman P.S., Sholl L.M.* MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J ClinOncol. 2016 Mar 1; 34(7): 721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4.

3. *Baselga J.* Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist. 2002; 7 Suppl 4: 2-8.

4. *Burton A.* What went wrong with Iressa? Lancet Oncol. 2002 Dec; 3(12): 708.

5. *Caparica R., Yen C.T., Coudry R., Ou S.I., Varella-Garcia M., Camidge D.R., de Castro G. Jr.* Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. J ThoracOncol. 2017 Jan; 12(1): 141-144. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.116. Epub 2016 Sep 21.

6. *Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Jänne P.A.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013 Aug 15; 19(16): 4532-40.

7. *Cho J.H., Ku B.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Park K., Ahn M.J.* KIF5B-MET Gene Rearrangement with Robust Antitumor Activity in Response to Crizotinib in Lung Adenocarcinoma. J ThoracOncol. 2018 Mar; 13(3): e29-e31.

8. *Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18.

9. *D'Arcangelo M., D'Incecco A., Cappuzzo F.* Rare mutations in non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2013 May; 9(5): 699-711.

10. *Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002 Jun 27; 417(6892): 949-54.

11. *Dogan S., Shen R., Ang D.C., Johnson M.L., D'Angelo S.P., Paik P.K., Brzostowski E.B., Riely G.J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M.* Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. Clin Cancer Res. 2012 Nov 15; 18(22): 6169-77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265. Epub 2012 Sep 26.

12. *Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zahurak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rekhtman N., Olah Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Caushi J.X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Merghoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 24; 378(21): 1976-1986.

13. *Fujimoto D., Yoshioka H., Kataoka Y., Morimoto T., Kim Y.H., Tomii K., Ishida T., Hirabayashi M., Hara S., Ishitoko M., Fukuda Y., Hwang M.H., Sakai N., Fukui M., Nakaji H., Morita M., Mio T., Yasuda T., Sugita T., Hirai T.* Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. Lung Cancer. 2018 May; 119: 14-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017. Epub 2018 Mar 2.

14. *Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R.P., Baselga J.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). J ClinOncol. 2003 Jun 15; 21(12): 2237-46.

15. *Garassino M.C., Gelibter A.J., Grossi F., Chiari R., Parra H.S., Cascinu S., Cognetti F., Turci D., Blasi L., Bengala C., Mini E., Baldini E.E., Quadrini S., Ceresoli G.L., Antonelli P., Vasile E., Pinto C., Fasola G., Galetta D., Macerelli M., Giannarelli D., Lo Russo G., de Marinis F.* Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small-cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. J ThoracOncol. 2018 (in press). doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.025. [Epub ahead of print].

16. *Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Maruvka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raoof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A.* Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. Nat Med. 2016 Mar; 22(3): 262-9.

17. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.Sh., Barinov A.A.,*

Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyeu I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol Diagn Ther. 2016 Aug; 20(4): 401-6.

18. *Iwama E., Okamoto I., Harada T., Takayama K., Nakanishi Y.* Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. Onco Targets Ther. 2014 Mar 5; 7: 375-85. doi: 10.2147/OTT.S38868. eCollection 2014.

19. *Iyevleva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharisski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N.* Novel ALK fusion partners in lung cancer. Cancer Lett. 2015 Jun 28; 362(1): 116-21.

20. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shah R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C.;* TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Jun 1; 376(22): 2109-2121.

21. *Jänne P.A., van den Heuvel M.M., Barlesi F., Cobo M., Mazieres J., Crinò L., Orlov S., Blackhall F., Wolf J., Garrido P., Poltoratskiy A., Mariani G., Ghiorghiu D., Kilgour E., Smith P., Kohlmann A., Carlile D.J., Lawrence D., Bowen K., Vansteenkiste J.* Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 9; 317(18): 1844-1853.

22. *Kaiser J., Couzin-Frankel J.* Biomedical research. Biden seeks clear course for his cancer moonshot. Science. 2016 Jan 22; 351(6271): 325-6. doi: 10.1126/science.351.6271.325.

23. *Khandekar M.J., Piotrowska Z., Willers H., Sequist L.V.* Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors and Radiation in the Management of Brain Metastases from EGFR Mutant Lung Cancers. Oncologist. 2018 (in press).

24. *Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G., Ou S.H., Dezube B.J., Jänne P.A., Costa D.B., Varella-Garcia M., Kim W.H., Lynch T.J., Fidias P., Stubbs H., Engelman J.A., Sequist L.V., Tan W., Gandhi L., Mino-Kenudson M., Wei G.C., Shreeve S.M., Ratain M.J., Settleman J., Christensen J.G., Haber D.A., Wilner K., Salgia R., Shapiro G.I., Clark J.W., Iafrate A.J.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Oct 28; 363(18): 1693-703.

25. *Lee G.D., Lee S.E., Oh D.Y., Yu D.B., Jeong H.M., Kim J., Hong S., Jung H.S., Oh E., Song J.Y., Lee M.S., Kim M., Jung K., Kim J., Shin Y.K., Choi Y.L., Kim H.R.* MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. J ThoracOncol. 2017 Aug; 12(8): 1233-1246. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.031. Epub 2017 May 10.

26. *Leonetti A., Facchinetti F., Rossi G., Minari R., Conti A., Friboulet L., Tiseo M., Planchard D.* BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. Cancer Treat Rev. 2018 May; 66: 82-94.

27. *Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A.* Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. Cancer Treat Rev. 2018 Apr; 65: 1-10.

28. *Lin J.J., Shaw A.T.* Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. J ThoracOncol. 2017 Nov; 12(11): 1611-1625.

29. *Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J.* Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. J ThoracOncol. 2014 Nov; 9(11): 1669-74. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.

30. *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 May 20; 350(21): 2129-39.

31. *McIntyre A., Ganti A.K.* Lung cancer-A global perspective. J SurgOncol. 2017 Apr; 115(5): 550-554.

32. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N.* High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Onkologie. 2010; 33(5): 231-8.

33. *Moiseyenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninov M.M., Zhuravlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N.* Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. Oncol Res Treat. 2016; 39(10): 605-614.

34. *Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4; 304(5676): 1497-500.

35. *Paik P.K., Drilon A., Fan P.D., Yu H., Rekhtman N., Ginsberg M.S., Borsu L., Schultz N., Berger M.F., Rudin C.M., Ladanyi M.* Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov. 2015 Aug; 5(8): 842-9.

36. *Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl AcadSci USA. 2004 Sep 7; 101(36): 13306-11.

37. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T.M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A.M. Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B.E.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17(7): 984-993.

38. *Planchard D., Kim T.M., Mazieres J., Quoix E., Riely G., Barlesi F., Souquet P.J., Smit E.F., Groen H.J., Kelly R.J., Cho B.C., Socinski M.A., Pandite L., Nase C., Ma B., D'Amelio A. Jr., Mookerjee B., Curtis C.M. Jr., Johnson B.E.* Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 May; 17(5): 642-50. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2. Epub 2016 Apr 11.

39. *Ranson M., Hammond L.A., Ferry D., Kris M., Tullo A., Murray P.I., Miller V., Averbuch S., Ochs J., Morris C., Feyereislova A., Swaisland H., Rowinsky E.K.* ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. J ClinOncol. 2002 May 1; 20(9): 2240-50.

40. *Ricciuti B., De Giglio A., Mecca C., Arcuri C., Marini S., Metro G., Baglivo S., Sidoni A., Bellezza G., Crinò L., Chiari R.* Precision medicine against ALK-positive non-small cell lung cancer: beyond crizotinib. Med Oncol. 2018 Apr 17; 35(5): 72. doi: 10.1007/s12032-018-1133-4.

41. *Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D., Marks J., Li A., Chitale D.A., Nafa K., Riedel E.R., Hsu M., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M.* Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2008 Sep 15; 14(18): 5731-4.

42. *Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y., Tan Z., Stokes M., Sullivan L., Mitchell J., Wetzel R., Macneill J., Ren J.M., Yuan J., Bakalarski C.E., Villen J., Kornhauser J.M., Smith B., Li D., Zhou X., Gygi S.P., Gu T.L., Polakiewicz R.D., Rush J., Comb M.J.* Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007 Dec 14; 131(6): 1190-203.

43. *Schildhaus H.U., Schultheis A.M., Rüschoff J., Binot E., Merkelbach-Bruse S., Fassunke J., Schulte W., Ko Y.D., Schlesinger A., Bos M., Gardizi M., Engel-Riedel W., Brockmann M., Serke M., Gerigk U., Hekmat K., Frank K.F., Reiser M., Schulz H., Krüger S., Stoelben E., Zander T., Wolf J., Buettner R.* MET amplification status in therapy-naive adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. Clin Cancer Res. 2015 Feb 15; 21(4): 907-15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0450. Epub 2014 Dec 9.

44. *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 Nov 20; 371(21): 1963-71.

45. *Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sohara Y., Sugiyama Y., Mano H.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007 Aug 2; 448(7153): 561-6.

46. *Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.* Molecular Tests for the Choice of Cancer Therapy. Curr Pharm Des. 2017; 23(32): 4794-4806. doi: 10.2174/1381612823666170719110125.

47. *Wynder E.L., Muscat J.E.* The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. Environ Health Perspect. 1995 Nov; 103 Suppl 8: 143-8.

© Ф.В. Моисеенко, 2018
УДК 616.24-006.6:615.28
ББК 55.694.123-5

Клинический н учно-пр ктический центр специ лизиров нных видов медицинской помощи (онкологический) (С нкт-Петербург, Россия)

ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКА ЛЁГКОГО К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR: НОВЫЕ АСПЕКТЫ

Ф.В. Моисеенко

EVOLUTION OF TYROSINE KINASE RESISTANCE IN EGFR MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских н ук,
С нкт-Петербургский клинический н учно-пр ктический центр специ лизиров нных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, С нкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленингр дск я, 68А.
Тел.: 8 (812) 573-9191, E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskaya st. 68A.
Phone: 8 (812) 573-9191, E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

Открытие ктивирующих мут ций рецептор эпидерм льного ф ктор рост (EGFR) у ч сти п циентов с немелкоклеточным р ком легкого (НМРЛ) по пр ву счит ется одним из н иболее зн чимых достижений в онкологии з несколько последних десятилетий. Применение для этой группы больных, сост вляющей для европейской популяции 15-20% от всех денок рцином легкого, низкомолекулярных ингибиторов тирозин-кин зы (ИТК) EGFR позволяет существенно увеличить ч стоту объективных ответов, к чество жизни, время до прогрессиров ния и общую продолжительность жизни относительно тер пии цитост тическими преп р т ми. Несмотря н выр женную клиническую эффективность этого кл сс преп р тов у п циентов с мут циями EGFR, для под вляющего большинств больных х р ктерно р звитие резистентности к тер пии. В связи с тем, что мут ции EGFR являются относительно р нним событием в к рциногенезе, бсолютное большинство опухолевых клеток до н ч л тер пии ИТК имеют это молекулярное н рушение. Эт относительн я гомогенность определяет высокую ч стоту и глубину первичных ответов н ИТК EGFR. Тем не менее, опухоли, ссоцииров нные с мут циями EGFR, имеют призн ки генетической нест бильности, которые определяют мут ционную н грузку и существов ние субклон льных популяций, что и лежит в основе появления клеток с р зличными мех низм ми резистентности. Н н стоящий момент идентифициров но много мех низмов приобретенной резистентности. Среди них изменения, шунтирующие EGFR (т кие к к мплифик ция MET, HER2, BRAF и др.), изменения АТФ-связыв ющего к рм н (в том числе T790M, C797S), т кже фенотипическ я тр нсформ ция в мелкоклеточный р к легкого.

Ключевые слов : *немелкоклеточный р к легкого, рецептор эпидерм льного ф ктор рост , т ргетн я тер пия, молекулярн я генетик , резистентность.*

Discovery of TKI-sensitizing EGFR mutations (EGFR-M+) in non-small cell lung cancer (NSCLC) is often regarded as the most spectacular event in clinical oncology during last decades. However, treatment with drugs targeting EGFR (TKIs) almost never results in complete tumor eradication and inevitably results in the regrowth of tumor. Inevitably after dramatic primary response to TKI in EGFR mutated NSCLC all

patients develop disease progression. Development of resistance to targeted therapies is a major contributor to mortality in patients with oncogene addicted NSCLC. Since EGFR mutation is an early event in carcinogenesis the absolute majority of tumor cells harbor activating mutation prior to treatment with TKI. This relative homogeneity underlies high frequency and depth of primary responses to TKI. Still EGFR driven tumors have genetic instability that influences mutational burden and sub-clonality though in a lower level than in tumors without activating mutations. Several mechanisms are shown to drive acquired resistance. Among them EGFR bypass (including MET, HER2, BRAF, etc.) and EGFR ATP pocket alterations (i.e. T790M, C797S, etc.) as far as phenotypic transformation to small cell lung cancer (EMT). Still the properties and mechanisms of transitional state from sensitive to resistant status are studied insufficiently. Two actual explanations for primary insensitivity are described in the literature. First, there are preexisting low-frequency clones that harbor resistance mechanisms identified at the time of clinical progression. Second, some genetically indistinguishable cells during first weeks of treatment acquire phenotypical properties (drug tolerant status) that allow them to survive first TKI pressure, divide and proliferate, and therefore develop resistance mechanisms. While the acquired resistance mechanisms are studied heavily enough, there are only few identified molecules that probably participate in phenotypical transformation to «drug tolerant status». Among them Wnt/tankyrase/β – catenin pathway, casein kinase 1a, IGF-1R, STAT3 are shown to make EGFR mutated cells insensitive to TKI. Identification of the mechanisms underlying incomplete block of tumor cells proliferation during first period of treatment with either TKI in oncogene addicted NSCLC will help to change primary treatment and therefore to cure these patients.

Keywords: *non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, targeted therapy, resistance.*

Открытие ктивирующих мут ций рецептор эпидерм льного ф ктор рост (EGFR) у ч сти п циентов с немелкоклеточным р ком легкого (НМРЛ) по пр ву счит ется одним из н иболее зн чимых достижений в онкологии з несколько последних десятилетий [1–3]. Применение для этой группы больных, сост вляющей в европейской популяции 15–20% от всех денок рцином легкого, низкомолекулярных ингибиторов тирозин-кин зы (ИТК) EGFR позволяет существенно увеличить ч стоту объективных ответов, к чество жизни, время до прогрессиров ния и общую продолжительность жизни относительно тер пии цитост тическими преп р т ми [4–11]. Несмотря н выр женную клиническую эффективность ИТК, у большинств п циентов н фоне относительного бл гополучия р но или поздно н чин ется рост опухолевых оч гов.

Современные представления о приобретенной резистентности

Неминуемо после выр женного эффект н фоне ИТК при НМРЛ с мут цией EGFR у всех п циентов возник ет резистентность к тер пии [12]. Н н стоящий момент выделяется дв принципи льных состояния опухоли по отношению к т ргетной тер пии: чувствительность и резистентность.

Первое состояние – до н ч л тер пии ИТК, определяется чувствительностью пр ктически всех опухолевых клеток к блокиров нию мишени ИТК. Экспозиция ИТК-н ивной опухоли к ктивной концентр ции низкомолекулярного преп р т приводит к быстрому снижению пролифер тивной ктивности, увеличению уровня поптоз , что клинически проявляется уменьшением объем опухолевых оч гов. Д же н уровне м ксим льного эффект полное исчезновение опухолевых клеток (п томорфологический полный регресс) н блюд ется кр йне редко [13, 14]. При этом выявление единичных клеток с н личием ктивирующих мут ций, специфичных для опухоли, высокочувствительными метод ми н основе ллельспецифической ПЦР в обр зц х с полным п томорфологическим регрессом вызыв ют большие сомнения относительно принципи льной возможности его достижения н фоне т ргетной тер пии.

Второе состояние – достиг ется н фоне тер пии ИТК, определяется з мещением опухоли клетк ми, потерявшими чувствительность к блок де первично др йверных сигн льных к ск дов. К этому состоянию опухоль приходит н фоне тер пии ИТК через определенное время у всех п циентов, х р ктеризуемое в клинических исследов ниях меди ной времени до прогрессиров ния (8–12 месяцев для ингибиторов первого поколения – эрлотиниб и гефитиниб ; 10–14 месяцев для ингибиторов второго поколения – ф тиниб и д комитиниб) [6–8, 15, 16]. Потеря чувствительности опухолевых клеток к ИТК может быть обусловлен ктив цией сигн льных к ск дов, «шунтирующих» сигн льный путь EGFR, среди которых н иболее ч стыми являются MET, HER2, BRAF; изменением конформ ции с мого АТФ-связыв ющего к рм н тирозинкин зы EGFR, н иболее ч сто з счет мут ции T790M, т кже эпители льно-мезенхим льным переходом (тр нсформ ция в мелкоклеточный р к легкого) [17–22]. Для 20–30% случ ев приобретенной резистентности мех низм потери чувствительности ост ется неизвестным [20]. Применение в этих ситу циях секвениров ния следующего поколения (NGS) с целью выявления доминирующего мех низм р звития резистентности позволяет выявить многочисленные молекулярные н рушения, включ я мут ции BRAF, RAF1, PIK3CA, которые, одн ко, ост ются до н стоящего момент неподтвержденными [23].

Существов ние опис нных выше состояний подтвержд ется существенными генетическими р зличиями, выявляемыми при н лизе ИТК-н ивных и ИТК-резистентных обр зцов [24, 25]. В то время к к

резистентность является бсолютной х р ктеристикой т ргетной тер пии, присутствие в ИТК-н ивных опухолях клонов, несущих опис нные р нее мех - низмы приобретенной резистентности, встреч ется кр йне редко.

Клинические попытки преодоления приобретенной резистентности

С учетом того, что мех низмы приобретенной резистентности к ИТК EGFR изучены довольно тщ тельно, н н стоящий момент уже исследов но большое число р зличных в ри нтов воздействия при потере чувствительности, среди которых применение ингибиторов EGFR 3-го поколения при мут ции T790M, комбин ции ИТК EGFR с химиотер пией, другими т ргетными преп р т ми, т кими к к ингибиторы MEK, PI3K, HER2, PD-1 [26–34]. Несмотря н определенные успехи, большинство из этих в ри нтов не привели к выр женным эффект м и не ср внив лись со ст нд ртным в ри нтом лечения – цитост тической тер пией. Исключением являются ИТК EGFR 3-го поколения, продемонстриров вшие преимущество относительно ст нд ртного лечения и з регистриров нные для применения [26]. Тем не менее, д же результ ты применения новых ИТК при р звитии резистентности с точки зрения времени до прогрессиров ния существенно уступ ют т ковым у п циентов, не получ вших лечения, что, по-видимому, обусловлено н р ст нием гетерогенности опухоли н фоне проводимой тер пии [24, 35]. Т ким обр зом, вопрос преодоления приобретенной резистентности к ИТК, несмотря н ктивное фунд мент льное и клиническое изучение, ост ется до н стоящего момент нерешенным.

Переход опухоли от чувствительного состояния в резистентное – предпосылки к существованию переходного состояние и «персистирующего фенотипа» («persister phenotype»)

Мех низм и кинетик переход опухоли из ИТК-н ивного в ИТК-резистентное состояние н н - стоящее время неизвестны. Есть веские основ ния предпол г ть существов ние третьего – переходного состояния, н зыв емого «drug tolerant status» и х р ктеризуемого выжив нием ч сти опухолевых клеток з счет приобретения «персистирующего фенотип » н фоне продолженного воздействия ИТК, т кже отсутствием репопуляции клеток с н личием мех низмов приобретенной резистентности к ИТК. В д нном состоянии опухолевые клетки, не имеющие генетических н рушений, определяющих резистентность, продолж ют существов ть. Через определенное время клетки пережившие воздействие ИТК н чин ют делиться, что определяет со временем формиров ние резистентных клонов.

Н н стоящий момент о переходном состоянии известно относительно немного, больш я ч сть имеющихся д нных получен в эксперимент х н клеточных линиях.

Приобретение ч стью клеток «персистирующего фенотип » происходит в течение первых дней или недель от н ч л тер пии ИТК. В связи с тем, что пр ктически 100% опухолевых клеток ИТК-н ивной опухоли чувствительны к блокиров нию белк с др йверной мут цией м ксим льный противоопухолевый эффект н фоне ИТК достиг ется кр йне быстро. В клеточных линиях (PC-9) м ксим льн я гибель опухолевых клеток достиг ется в течение нескольких дней [36]. Н животных моделях *in vivo* противоопухолевых эффект по д нным ПЭТ-КТ выявлялся в течение первых 24 ч сов [37]. Клиническое улучшение и м ксим льное уменьшение опухоли у п циентов н блюд ется в течение первых двух недель от н ч л тер пии [38].

Приобрет емый ч стью опухолевых клеток «персистирующий фенотип» определяет нечувствительность опухолевых клеток ко всем вид м стресс . В единственной н н стоящий момент опубликов нной р боте пок з н резистентность клеток с этим фенотипом к 100-кр тному увеличению концентр ции эрлотиниб , т кже циспл тину [39]. Нечувствительность резистентных опухолевых клеток к большинству известных методов противоопухолевой тер пии подтвержд ется и результ т ми многочисленных попыток комбиниров ния ИТК с другими преп р т ми [40–47]. Ни одн из исследов нных комбин ций, включ я цитотоксические, нти нгиогенные преп - р ты, не привел к предотвр щению возникновения приобретенной резистентности.

Н протяжении всего эт п отсутствия рост опухоли, х р ктеризуемого клинически к к длительность эффект ИТК, в существов вших до н ч л лечения опухолевых оч г х сохр няется популяция опухолевых клеток [48–50]. Д нн я популяция имеет кр йне невысокую пролифер тивную ктивность, что, по-видимому, определяет отсутствие рентгенологического увеличения р змеров оч гов н фоне тер пии ИТК.

Формиров ние «персистирующего фенотип » ч ще всего опосредуется эпигенетическими мех - низм ми. Многочисленные исследов ния, в том числе с использов нием постгеномных методов молекулярного н лиз пок з ли существенные р зличия в генетическом профиле ИТК-н ивных и ИТК-резистентных опухолей [24, 35]. Н иболее тщ тельно этот вопрос был изучен для вторичной мут ции T790M. Если н первом эт пе высокочувствительные методы позволяли выявлять T790M в ИТК-н ивных обр зц х, то последние исследов ния с применением высокопродуктивных методов секвениров ния следующего поколения пок з ли кр йне невысокую ч стоту мут ций T790M до лечения (< 1%) [22, 25, 42, 51–55]. *In vitro* эксперименты с клеточными линиями пок з ли принципи льную возможность к к предсу-

ществов ния T790M, т к и *de novo* появление T790M из «drug tolerant» клеток [56].

Время возникновения и кинетик р звития приобретенной резистентности предпол г ет промежуточное состояние. Первичн я резистентность и относительно небольшое время до прогрессиров - ния х р ктерно лишь для небольшой группы (около 7,5–10%) п циентов с EGFR мутиров нным НМРЛ [57]. Д нный феномен может быть объяснен присутствием T790M в кр йне небольшой (0,1%) популяции опухолевых клеток до н ч л лечения [56]. Кроме того, к к было пок з но н клеточных линиях PC-9, лишь ч сть ллелей EGFR может нести T790M, что существенно сниж ет вероятность ее выявления in vivo д же кр йне высокочувствительными метод ми (ddPCR). Для т ких опухолей х р ктерен короткий по длительности эффект, переходящий в прогрессию и неуклонный рост н фоне ИТК. Предсуществов ние резистентных клонов не может объяснить более длительные ответы н ИТК. Моделиров ние возможности появления T790M с учетом кинетики деления «drug tolerant» популяции пок з ло, что для появления клон , несущего de novo T790M требуется несколько месяцев экспозиции к ИТК, что в зн чительной степени соответствует клиническим н блюдениям. Н н стоящий момент не идентифициров но предиктивных ф кторов, позволяющих прогнозиров ть р звитие резистентности через тот или иной мех низм.

Морфологические особенности переходного состояния опухоли

Исследов ние р нних изменений в опухолевых клетк х, позволяющих им продолж ть деление несмотря н воздействие ИТК, может быть проведено н ост - точной опухолевой тк ни, полученной до рентгенологического прогрессиров ния з болев ния. Опис ние ост точной опухолевой тк ни было проведено при изучении хирургических обр зцов, полученных н фоне тер пии ИТК до появления клинических и р диологических призн ков резистентности [58]. К сож лению, подобных р бот кр йне немного и большинство не предпол г ло проведение молекулярно-генетического н лиз тк ни ост точной опухоли. В к честве пример можно привести исследов ния 2-й ф зы нео дьюв тного применения ИТК 1-го поколения у больных с EGFR мутиров нным НМРЛ или смеш нных когорт х [48–50]. В обоих исследов ниях п тологический н лиз хирургических обр зцов пок з л снижение пролифер тивного индекс и, к к следствие, снижение клеточности, з мещение опухолевой тк ни лимфоидной и соединительной. Кроме того, в литер туре доступен н лиз нескольких случ ев исследов ния резиду льной опухоли у больных, получ вших ИТК 1-го поколения, которым по р зличным причин м было выполнено хирургическое уд ление опухолевых оч гов [13, 14, 59, 60]. Полный п томорфологический регресс был выявлен лишь у одного п циент с длительной ремиссией н фоне тер пии ИТК, во всех ост льных случ ях, несмотря н выр женный рентгенологический эффект, в обр зц х выявлялись опухолевые клетки. Ни в одном из опис нных в литер туре случ ев не проводился молекулярно-генетический н лиз хирургических обр зцов н фоне продолж ющегося эффект ИТК с целью выявления особенностей персистирующих опухолевых клеток. В связи с этим дет льные молекулярно-генетические х р ктеристики ост точной опухоли не определены. В моделях *in vivo* пок з но, что н фоне первичного противоопухолевого эффект повыш ется инфильтр ция CD45+ лейкоцит ми, н тур льными киллер ми и CD8+ лимфоцит ми, выр жено сниж ется пролифер тивн я ктивность опухолевых клеток. Исследов ния опухолевого м тери л в двух проспективных исследов ниях 2-й ф зы по оценке нео дьюв тной тер пии гефитинибом, т кже нескольких отдельных клинических случ ев выявили снижение пролифер тивной ктивности опухолевых клеток, з мещение ее стромой.

Молекулярно-генетические особенности переходного состояния опухоли

Многими групп ми исследов телей пок з но, что выжив ние опухолевых клеток, сост вляющих ост точную опухоль, достиг ется з счет быстрых эпигенетических изменений [36, 56]. Д нный мех - низм позволяет субпопуляции опухолевых клеток выжить и сформиров ть резерв опухолевых клеток для формиров ния р зличных гетерогенных мех - низмов резистентности: н клеточный линиях пок з но сохр нение н фоне экспозиции к ИТК ч сти (0,3%) клеток в «спящем» состоянии [36]. Д нн я субпопуляция обог щен клетк ми, экспрессирующими м ркеры стволовых клеток – CD133 и CD25. Отличия экспрессионного профиля от ИТК-н ивных опухолей соответствует последствиям ктив ции одной из гистоновых де цетил з – KDM1A. Мех низм ктив ции KDM1A неизвестен. В пользу эпигенетического мех низм этого переход говорит т кже возможность реверсии чувствительности н фоне перерывов в лечении («выходных лечения»).

Клоны, произошедшие от первичных персистирующих клеток, ох р ктеризов ны с точки зрения чувствительности к комбин циям р зличных преп - р тов и ИТК (п нель из 560 преп р тов) [56]. Р зные клоны обл д ли р зличной чувствительностью к комбин циям. Скрининг н чувствительность к комбин циям выявил р зличные мех низмы резистентности в р зных клон х. При этом универс льного кл сс для воздействия н персистирующие клетки не выявлено. Скрининг клонов, произошедших из персистирующих клеток, н генетические мех низмы резистентности выявил ф ктически весь спектр опис нных р нее мех низмов резистентности (включ я T790M, мплифик цию MET, мут ции NRAS, т кже новый мех низм – мплифик ция RAF1).

Предотвращение возникновения приобретенной резистентности

Другое н пр вление по улучшению результ тов лечения больных с ктивирующими мут циями связ но с предотвр щением возникновения резистентности з счет м ксим льного воздействия н н ивную с точки зрения противоопухолевого лечения опухоль – «double-hit» [61]. Среди н пр влений можно выделить р зличные в ри нты дозиров ния уже з регистрированных преп р тов, комбин ции с цитост тик ми, нти нгиогенными и непротивоопухолевыми преп р т ми, включ я средств нетр диционной кит йской медицины [40–47]. Большинство из этих попыток предприним лись эмпирически, без учет конкретного мех низм резистентности и существенно не изменили общую п р дигму лечения.

Т ким обр зом, н н стоящий момент преодоление резистентности является основной проблемой, котор я стоит н пути излечения больных НМРЛ с н личием ктивирующих мут ций. При этом возможность предотвр щения формиров ния резистентного клон опухоли н фоне проводимой лек рственной тер пии предст вляется существенно более ре листичной, нежели дин мическое мониториров ние мех низмов резистентности и применение соответствующих преп р тов для ее преодоления.

Список литературы

1. *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.

2. *Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. // Science. – 2004. – Vol. 304(5676). – P. 1497–1500.

3. *Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. // ProcNatl Acad Sci USA. – 2004. – Vol. 101(36). – P. 13306–13311.

4. *Rosell R., Moran T., Queralt C., Porta R., Cardenal F., Camps C., Majem M., Lopez-Vivanco G., Isla D., Provencio M., Insa A., Massuti B., Gonzalez-Larriba J.L., Paz-Ares L., Bover I., Garcia-Campelo R., Moreno M.A., Catot S., Rolfo C., Reguart N., Palmero R., Sanchez J.M., Bastus R., Mayo C., Bertran-Alamillo J., Molina M.A., Sanchez J.J., Taron M.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361(10). – P. 958–967.

5. *Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Munoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13(3). – P. 239–246.

6. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. // N Engl J Med. –2009. –Vol. 361(10), P. 947–957.

7. *Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T., GeaterS.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.

8. *Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P., Feng J., Lu S., Huang Y., Li W., Hou M., Shi J.H., Lee K.Y., Xu C.R., Massey D., Kim M., Shi Y., Geater S.L.* 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. // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15(2). – P. 213–222.

9. *Moiseyenko V., Imyanitov E., Levchenko E., Procenko S., Orlova R., Iyevleva A., Buslov K., Ulibina Y., Matsko D., Moiseyenko F.* EGFR mutations and gefitinib sensitivity in patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26 (abstr 19075).

10. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Matsko D.E., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N.* First-line treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) by gefitinib // J Clin Oncol.–2009.–Vol. 27 (suppl; abstr e19088).

11. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N.* High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. // Onkologie. – 2010. – Vol. 33(5). – P. 231–238.

12. *Dagogo-Jack I., Shaw A.T.* Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. // Nat Rev Clin Oncol. – 2017.

13. *Hishida T., Yoshida J., Aokage K., Nagai K., Tsuboi M.* Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2016. – Vol. 64(7). – P. 429–433.

14. *Weber B., Sorensen B.S., Knap M.M., Madsen H.H., Nexo E., Meldgaard P.* Complete pathologic response in lung tumors in two patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with erlotinib. // J Thorac Oncol. – 2011. – Vol. 6(11). – P. 1946–1949.

15. *Wu Y.L., Zhou C., Liam C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z., Lu S., Cheng Y., Han B., Chen L., Huang C., Qin S., Zhu Y., Pan H., Liang H., Li E., Jiang G., How S.H., Fernando M.C., Zhang Y., Xia F., Zuo Y.* First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26(9). – P. 1883–1889.

16. *Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X., Lee K.H., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M.R., Pluzanski A., Sbar E.I., Wang T., White J.L., Nadanaciva S., Sandin R., Mok T.S.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18(11). – P. 1454–1466.

17. *Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H., Yoshida K., Hida T., Tsuboi M., Tada H., Kuwano H., Mitsudomi T.* Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. // Clin Cancer Res. – 2006. – Vol. 12(19). – P. 5764–5769.

18. *Nguyen K.S., Kobayashi S., Costa D.B.* Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. // Clin Lung Cancer. – 2009. – Vol. 10(4). – P. 281–289.

19. *Takezawa K., Pirazzoli V., Arcila M.E., Nebhan C.A., Song X., de Stanchina E., Ohashi K., Janjigian Y.Y., Spitzler P.J., Melnick M.A., Riely G.J., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Politi K., Pao W.* HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFRT790M mutation. // Cancer Discov. – 2012. – Vol. 2(10). – P. 922–933.

20. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19(8). – P. 2240–2247.

21. *Arcila M.E., Oxnard G.R., Nafa K., Riely G.J., Solomon S.B., Zakowski M.F., Kris M.G., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M.* Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17(5). – P. 1169–1180.

22. *Oxnard G.R., Schwartz L.H.* Response phenotype as a predictive biomarker to guide treatment with targeted therapies. // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31(30). – P. 3739–3741.

23. *Li C., Liu H., Zhang B., Gong L., Su Y., Zhang Z., Wang C.* Whole-exome sequencing identifies key mutated genes in T790M wildtype / cMET-unamplified lung adenocarcinoma with acquired resistance to first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. // J Cancer Res Clin Oncol.–2018P.

24. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shah R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C., TRACERx C.* Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376(22). – P. 2109–2121.

25. *Lee C.K., Kim S., Lee J.S., Lee J.E., Kim S.M., Yang I.S., Kim H.R., Lee J.H., Kim S., Cho B.C.* Next-generation sequencing reveals novel resistance mechanisms and molecular heterogeneity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR-TKIs. // Lung Cancer. – 2017. – Vol. 113. – P. 106–114.

26. *Mok T.S., Wu Y.-L.,Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Ghiorghiu S., Papadimitrakopoulou V.A., AURA3 I.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376(7). – P. 629–640.

27. *Wu M., Yuan Y., Pan Y.Y., Zhang Y.* Combined gefitinib and pemetrexed overcome the acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. // Mol Med Rep. – 2014. – Vol. 10(2). – P. 931–938.

28. *Tanaka S., Sakamori Y., Niimi M., Hazama M., Kim Y.H., Yanagihara K.* Design paper: a phase II study of bevacizumab and erlotinib in patients with non-squamous non-small cell lung cancer that is refractory or relapsed after 1–2 previous treatment (BEST). // Trials. – 2011. – Vol. 12. – P. 120.

29. *Neal J.W., Heist R.S., Fidias P., Temel J.S., Huberman M., Marcoux J.P., Muzikansky A., Lynch T.J., Sequist L.V.* Cetuximabmonotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5(11). – P. 1855–1858.

30. *Nakamura H., Takamori S., Fujii T., Ono M., Yamana H., Kuwano M., Shirouzu K.* Cooperative cell-growth inhibition by combination treatment with ZD1839 (Iressa) and trastuzumab (Herceptin) in non-small-cell lung cancer. // Cancer Lett. – 2005. – Vol. 230(1). – P. 33–46.

31. *Song J.Y., Kim C.S., Lee J.H., Jang S.J., Lee S.W., Hwang J.J., Lim C., Lee G., Seo J., Cho S.Y., Choi J.* Dual inhibition of MEK 1/2 and EGFR synergistically induces caspase-3-dependent apoptosis in EGFR inhibitor-resistant lung cancer cells via BIM upregulation. // Invest New Drugs. – 2013. – Vol. 31(6). – P. 1458–1465.

32. *Wu S.G., Shih J.Y.* Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. // Mol Cancer. – 2018. – Vol. 17(1). – P. 38.

33. *Sequist L.V., von Pawel J., Garmey E.G., Akerley W.L., Brugger W., Ferrari D., Chen Y., Costa D.B., Gerber D.E., Orlov S., Ramlau R., Arthur S., Gorbachevsky I., Schwartz B., Schiller J.H.* Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29(24). – P. 3307–3315.

34. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373(17). – P. 1627–1639.

35. *Swanton C.* Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72(19). – P. 4875–4882.

36. *Sharma S.V., Lee D.Y., Li B., Quinlan M.P., Takahashi F., Maheswaran S., McDermott U., Azizian N., Zou L., Fischbach M.A., Wong K.K., Brandstetter K., Wittner B., Ramaswamy S., Classon M., Settleman J.* A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. // Cell. – 2010. – Vol. 141(1). – P. 69–80.

37. *Venugopalan A., Lee M.J., Niu G., Medina-Echeverz J., Tomita Y., Lizak M.J., Cultraro C.M., Simpson R.M., Chen X., Trepel J.B., Guha U.* EGFR-targeted therapy results in dramatic early lung tumor regression accompanied by imaging response and immune infiltration in EGFR mutant transgenic mouse models. // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7(34). – P. 54137–54156.

38. *Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch T.J.J., Prager D., Belani C.P., Schiller J.H., Kelly K., Spiridonidis H., Sandler A., Albain K.S., Cella D., Wolf M.K., Averbuch S.D., Ochs J.J., Kay A.C.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. // JAMA. – 2003. – Vol. 290(16). – P. 2149–2158.

39. *Ramirez M., Rajaram S., Steininger R.J., Osipchuk D., Roth M.A., Morinishi L.S., Evans L., Ji W., Hsu C.H., Thurley K., Wei S., Zhou A., Koduru P.R., Posner B.A., Wu L.F., Altschuler S.J.* Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells. // Nat Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 10690.

40. *Yeo W.L., Riely G.J., Yeap B.Y., Lau M.W., Warner J.L., Bodio K., Huberman M.S., Kris M.G., Tenen D.G., Pao W., Kobayashi S., Costa D.B.* Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations. // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5(7). – P. 1048–1053.

41. *Grommes C., Oxnard G.R., Kris M.G., Miller V.A., Pao W., Holodny A.I., Clarke J.L., Lassman A.B.* «Pulsatile» high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. // Neuro Oncol. – 2011. – Vol. 13(12). – P. 1364–1369.

42. *Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R., Hutchinson K., Ohashi K., Somwar R., Wang L., Amato K.R., Arcila M., Sos M.L., Socci N.D., Viale A., de Stanchina E., Ginsberg M.S., Thomas R.K., Kris M.G., Inoue A., Ladanyi M., Miller V.A., Michor F., Pao W.* Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. // Sci Transl Med. – 2011. – Vol. 3(90). – P. 90ra59.

43. *Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15(11). – P. 1236–1244.

44. *Chen H., Yao W., Chu Q., Han R., Wang Y., Sun J., Wang D., Wang Y., Cao M., He Y.* Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TKI in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes. // Cancer Lett. – 2015. – Vol. 369(1). – P. 97–102.

45. *Liu Z.L., Zhu W.R., Zhou W.C., Ying H.F., Zheng L., Guo Y.B., Chen J.X., Shen X.H.* Traditional Chinese medicinal herbs combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. // J Integr Med. – 2014. – Vol. 12(4). – P. 346–358.

46. *Cheng Y., Murakami H., Yang P.C., He J., Nakagawa K., Kang J.H., Kim J.H., Wang X., Enatsu S., Puri T., Orlando M., Yang J.C.* Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34(27). – P. 3258–3266.

47. *Sugawara S., Oizumi S., Minato K., Harada T., Inoue A., Fujita Y., Maemondo M., Yoshizawa H., Ito K., Gemma A., Nishitsuji M., Harada M., Isobe H., Kinoshita I., Morita S., Kobayashi K., Hagiwara K., Kurihara M., Nukiwa T., North E.J.S.G.A.T.C.O.G.* Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26(5). – P. 888–894.

48. *Lara-Guerra H., Waddell T.K., Salvarrey M.A., Joshua A.M., Chung C.T., Paul N., Boerner S., Sakurada A., Ludkovski O., Ma C., Squire J., Liu G., Shepherd F.A., Tsao M.S., Leighl N.B.* Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27(36). – P. 6229–6236.

49. *Lara-Guerra H., Chung C.T., Schwock J., Pintilie M., Hwang D.M., Leighl N.B., Waddell T.K., Tsao M.S.* Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer. // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 76(2). – P. 235–241.

50. *Schaake E.E., Kappers I., Codrington H.E., Valdés Olmos R.A., Teertstra H.J., van Pel R., Burgers J.A., van Tinteren H., Klomp H.M.* Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30(22). – P. 2731–2738.

51. *Godin-Heymann N., Bryant I., Rivera M.N., Ulkus L., Bell D.W., Riese D.J., Settleman J., Haber D.A.* Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67(15). – P. 7319–7326.

52. *Mulloy R., Ferrand A., Kim Y., Sordella R., Bell D.W., Haber D.A., Anderson K.S., Settleman J.* Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic activity and increased sensitivity to gefitinib. // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67(5). – P. 2325–2330.

53. *Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S., Riely G.J., Chmielecki J., Kris M.G., Pao W., Ladanyi M., Miller V.A.* Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 1616–1622.

54. *Hata A., Katakami N., Kaji R., Fujita S., Imai Y.* Does T790M disappear? Successful gefitinibre challenge after T790M disappearance in a patient with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. // J Thorac Oncol. – 2013. – Vol. 8(3). – P. e27–9.

55. *Sutto L., Gervasio F.L.* Effects of oncogenic mutations on the conformational free-energy landscape of EGFR kinase. // ProcNatl Acad Sci USA. – 2013. – Vol. 110(26). – P. 10616–10621.

56. *Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Maruvka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raoof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A.* Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. // Nat Med. – 2016. – Vol. 22(3). – P. 262–269.

57. *Takeda M., Okamoto I., Fujita Y., Arao T., Ito H., Fukuoka M., Nishio K., Nakagawa K.* De novo resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive patients with non-small cell lung cancer. // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5(3). – P. 399–400.

58. *Zhai H., Zhong W., Yang X., Wu Y.L.* Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy for lung cancer. // Transl Lung Cancer Res. – 2015. – Vol. 4(1). – P. 82–93.

59. *Yamamoto Y., Kodama K., Maniwa T., Takeda M.* Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR-TKI: presentation of two cases and a literature review. // J Cardiothorac Surg. – 2017. – Vol. 12(1). – P. 98.

60. *Takamochi K., Suzuki K., Sugimura H., Funai K., Mori H., Bashar A.H., Kazui T.* Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. // Lung Cancer. – 2007. – Vol. 58(1). – P. 149–155.

61. *Suda K., Bunn P.A., Rivard C.J., Mitsudomi T., Hirsch F.R.* Primary Double-Strike Therapy for Cancers to Overcome EGFR Kinase Inhibitor Resistance: Proposal from the Bench. // J Thorac Oncol. – 2017. – Vol. 12(1). – P. 27–35.

References

1. *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; 350(21): 2129-2139.

2. *Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004; 304(5676): 1497-1500.

3. *Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. ProcNatl Acad Sci USA. 2004; 101(36): 13306-13311.

4. *Rosell R., Moran T., Queralt C., Porta R., Cardenal F., Camps C., Majem M., Lopez-Vivanco G., Isla D., Provencio M., Insa A., Massuti B., Gonzalez-Larriba J.L., Paz-Ares L., Bover I., Garcia-Campelo R., Moreno M.A., Catot S., Rolfo C., Reguart N., Palmero R., Sanchez J.M., Bastus R., Mayo C., Bertran-Alamillo J., Molina M.A., Sanchez J.J., Taron M.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009; 361(10): 958-967.

5. *Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Munoz-*

Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012; 13(3): 239-246.

6. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947-957.

7. *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; 31(27): 3327-3334.

8. *Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P., Feng J., Lu S., Huang Y., Li W., Hou M., Shi J.H., Lee K.Y., Xu C.R., Massey D., Kim M., Shi Y., Geater S.L.* 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. Lancet Oncol. 2014; 15(2): 213-222.

9. *Moiseyenko V., Imyanitov E., Levchenko E., Procenko S., Orlova R., Iyevleva A., Buslov K., Ulibina Y., Matsko D., Moiseyenko F.* EGFR mutations and gefitinib sensitivity in patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008; 26 (abstr 19075).

10. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Matsko D.E., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N.* First-line treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) by gefitinib. J Clin Oncol.2009; 27 (suppl; abstr e19088).

11. *Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., Barchuk A.S., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Semionov I.I., Ivantsov A.O., Matsko D.E., Imyanitov E.N.* High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Onkologie. 2010; 33(5): 231-238.

12. *Dagogo-Jack I., Shaw A.T.* Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2017.

13. *Hishida T., Yoshida J., Aokage K., Nagai K., Tsuboi M.* Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016; 64(7): 429-433.

14. *Weber B., Sorensen B.S., Knap M.M., Madsen H.H., Nexo E., Meldgaard P.* Complete pathologic response in lung tumors in two patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with erlotinib. J Thorac Oncol.2011; 6(11): 1946-1949.

15. *Wu Y.L., Zhou C., Liam C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z., Lu S., Cheng Y., Han B., Chen L., Huang C., Qin S., Zhu Y., Pan H., Liang H., Li E., Jiang G., How S.H., Fernando M.C., Zhang Y., Xia F., Zuo Y.* First-line erlotinib versus gemcitabine / cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol. 2015; 26(9): 1883-1889.

16. *Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X., Lee K.H., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M.R., Pluzanski A., Sbar E.I., Wang T., White J.L., Nadanaciva S., Sandin R., Mok T.S.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.2017; 18(11): 1454-1466.

17. *Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H., Yoshida K., Hida T., Tsuboi M., Tada H., Kuwano H., Mitsudomi T.* Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res.2006; 12(19): 5764-5769.

18. *Nguyen K.S., Kobayashi S., Costa D.B.* Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clin Lung Cancer.2009; 10(4): 281-289.

19. *Takezawa K., Pirazzoli V., Arcila M.E., Nebhan C.A., Song X., de Stanchina E., Ohashi K., Janjigian Y.Y., Spitzler P.J., Melnick M.A., Riely G.J., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Politi K., Pao W.* HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFRT790M mutation. Cancer Discov. 2012; 2(10): 922-933.

20. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. 2013; 19(8): 2240-2247.

21. *Arcila M.E., Oxnard G.R., Nafa K., Riely G.J., Solomon S.B., Zakowski M.F., Kris M.G., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M.* Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res. 2011; 17(5): 1169-1180.

22. *Oxnard G.R., Schwartz L.H.* Response phenotype as a predictive biomarker to guide treatment with targeted therapies. J Clin Oncol. 2013; 31(30): 3739-3741.

23. *Li C., Liu H., Zhang B., Gong L., Su Y., Zhang Z., Wang C.* Whole-exome sequencing identifies key mutated genes in T790M wildtype / cMET-unamplified lung adenocarcinoma with acquired resistance to first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Cancer Res Clin Oncol. 2018.

24. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shah R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C., TRACERx C.* Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(22): 2109-2121.

25. *Lee C.K., Kim S., Lee J.S., Lee J.E., Kim S.M., Yang I.S., Kim H.R., Lee J.H., Kim S., Cho B.C.* Next-generation sequencing reveals novel resistance mechanisms and molecular heterogeneity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR-TKIs. Lung Cancer. 2017; 113: 106-114.

26. *Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Ghiorghiu S., Papadimitrakopoulou V.A., AURA3 I.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(7): 629-640.

27. *Wu M., Yuan Y., Pan Y.Y., Zhang Y.* Combined gefitinib and pemetrexed overcome the acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. Mol Med Rep. 2014; 10(2): 931-938.

28. *Tanaka S., Sakamori Y., Niimi M., Hazama M., Kim Y.H., Yanagihara K.* Design paper: a phase II study of bevacizumab and erlotinib in patients with non-squamous non-small cell lung cancer that is refractory or relapsed after 1-2 previous treatment (BEST). Trials. 2011; 12: 120.

29. *Neal J.W., Heist R.S., Fidias P., Temel J.S., Huberman M., Marcoux J.P., Muzikansky A., Lynch T.J., Sequist L.V.* Cetuximabmonotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. J Thorac Oncol. 2010; 5(11): 1855-1858.

30. *Nakamura H., Takamori S., Fujii T., Ono M., Yamana H., Kuwano M., Shirouzu K.* Cooperative cell-growth inhibition by combination treatment with ZD1839 (Iressa) and trastuzumab (Herceptin) in non-small-cell lung cancer. Cancer Lett. 2005; 230(1): 33-46.

31. *Song J.Y., Kim C.S., Lee J.H., Jang S.J., Lee S.W., Hwang J.J., Lim C., Lee G., Seo J., Cho S.Y., Choi J.* Dual inhibition of MEK 1/2 and EGFR synergistically induces caspase-3-dependent apoptosis in EGFR inhibitor-resistant lung cancer cells via BIM upregulation. Invest New Drugs. 2013; 31(6): 1458-1465.

32. *Wu S.G., Shih J.Y.* Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. Mol Cancer. 2018; 17(1): 38.

33. *Sequist L.V., von Pawel J., Garmey E.G., Akerley W.L., Brugger W., Ferrari D., Chen Y., Costa D.B., Gerber D.E., Orlov S., Ramlau R., Arthur S., Gorbachevsky I., Schwartz B., Schiller J.H.* Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(24): 3307-3315.

34. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(17): 1627-1639.

35. *Swanton C.* Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. Cancer Res. 2012; 72(19): 4875-4882.

36. *Sharma S.V., Lee D.Y., Li B., Quinlan M.P., Takahashi F., Maheswaran S., McDermott U., Azizian N., Zou L., Fischbach M.A., Wong K.K., Brandstetter K., Wittner B., Ramaswamy S., Classon M., Settleman J.* A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. Cell. 2010; 141(1): 69-80.

37. *Venugopalan A., Lee M.J., Niu G., Medina-Echeverz J., Tomita Y., Lizak M.J., Cultraro C.M., Simpson R.M., Chen X., Trepel J.B., Guha U.* EGFR-targeted therapy results in dramatic early lung tumor regression accompanied by imaging response and immune infiltration in EGFR mutant transgenic mouse models. Oncotarget. 2016; 7(34): 54137-54156.

38. *Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch T.J.J., Prager D., Belani C.P., Schiller J.H., Kelly K., Spiridonidis H., Sandler A., Albain K.S., Cella D., Wolf M.K., Averbuch S.D., Ochs J.J., Kay A.C.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003; 290(16): 2149-2158.

39. *Ramirez M., Rajaram S., Steininger R.J., Osipchuk D., Roth M.A., Morinishi L.S., Evans L., Ji W., Hsu C.H., Thurley K., Wei S., Zhou A., Koduru P.R., Posner B.A., Wu L.F., Altschuler S.J.* Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells. Nat Commun. 2016; 7: 10690.

40. *Yeo W.L., Riely G.J., Yeap B.Y., Lau M.W., Warner J.L., Bodio K., Huberman M.S., Kris M.G., Tenen D.G., Pao W., Kobayashi S., Costa D.B.* Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations. J Thorac Oncol. 2010; 5(7): 1048-1053.

41. *Grommes C., Oxnard G.R., Kris M.G., Miller V.A., Pao W., Holodny A.I., Clarke J.L., Lassman A.B.* «Pulsatile» high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. Neuro Oncol. 2011; 13(12): 1364-1369.

42. *Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R., Hutchinson K., Ohashi K., Somwar R., Wang L., Amato K.R., Arcila M., Sos M.L., Socci N.D., Viale A., de Stanchina E., Ginsberg M.S., Thomas R.K., Kris M.G., Inoue A., Ladanyi M., Miller V.A., Michor F.,*

Pao W. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. Sci Transl Med. 2011; 3(90): 90ra59.

43. *Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1236-1244.

44. *Chen H., Yao W., Chu Q., Han R., Wang Y., Sun J., Wang D., Wang Y., Cao M., He Y.* Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TKI in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes. Cancer Lett. 2015; 369(1): 97-102.

45. *Liu Z.L., Zhu W.R., Zhou W.C., Ying H.F., Zheng L., Guo Y.B., Chen J.X., Shen X.H.* Traditional Chinese medicinal herbs combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Integr Med. 2014; 12(4): 346-358.

46. *Cheng Y., Murakami H., Yang P.C., He J., Nakagawa K., Kang J.H., Kim J.H., Wang X., Enatsu S., Puri T., Orlando M., Yang J.C.* Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. J Clin Oncol. 2016; 34(27): 3258-3266.

47. *Sugawara S., Oizumi S., Minato K., Harada T., Inoue A., Fujita Y., Maemondo M., Yoshizawa H., Ito K., Gemma A., Nishitsuji M., Harada M., Isobe H., Kinoshita I., Morita S., Kobayashi K., Hagiwara K., Kurihara M., Nukiwa T., North E.J.S.G.A.T.C.O.G.* Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005 / TCOG0902. Ann Oncol. 2015; 26(5): 888-894.

48. *Lara-Guerra H., Waddell T.K., Salvarrey M.A., Joshua A.M., Chung C.T., Paul N., Boerner S., Sakurada A., Ludkovski O., Ma C., Squire J., Liu G., Shepherd F.A., Tsao M.S., Leighl N.B.* Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6229-6236.

49. *Lara-Guerra H., Chung C.T., Schwock J., Pintilie M., Hwang D.M., Leighl N.B., Waddell T.K., Tsao M.S.* Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2012; 76(2): 235-241.

50. *Schaake E.E., Kappers I., Codrington H.E., Valdés Olmos R.A., Teertstra H.J., van Pel R., Burgers J.A., van Tinteren H., Klomp H.M.* Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(22): 2731-2738.

51. *Godin-Heymann N., Bryant I., Rivera M.N., Ulkus L., Bell D.W., Riese D.J., Settleman J., Haber D.A.* Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. Cancer Res. 2007; 67(15): 7319-7326.

52. *Mulloy R., Ferrand A., Kim Y., Sordella R., Bell D.W., Haber D.A., Anderson K.S., Settleman J.* Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic activity and increased sensitivity to gefitinib. Cancer Res. 2007; 67(5): 2325-2330.

53. *Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S., Riely G.J., Chmielecki J., Kris M.G., Pao W., Ladanyi M., Miller V.A.* Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res. 2011; 17(6): 1616-1622.

54. *Hata A., Katakami N., Kaji R., Fujita S., Imai Y.* Does T790M disappear? Successful gefitinibre challenge after T790M disappearance in a patient with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013; 8(3): e27-9.

55. *Sutto L., Gervasio F.L.* Effects of oncogenic mutations on the conformational free-energy landscape of EGFR kinase. ProcNatl Acad Sci USA. 2013; 110(26): 10616-10621.

56. *Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., Siddiqui F.M., Mulvey H.E., Maruvka Y.E., Ji F., Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raoof S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A.* Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. Nat Med. 2016; 22(3): 262-269.

57. *Takeda M., Okamoto I., Fujita Y., Arao T., Ito H., Fukuoka M., Nishio K., Nakagawa K.* De novo resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010; 5(3): 399-400.

58. *Zhai H., Zhong W., Yang X., Wu Y.L.* Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy for lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2015; 4(1): 82-93.

59. *Yamamoto Y., Kodama K., Maniwa T., Takeda M.* Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR-TKI: presentation of two cases and a literature review. J Cardiothorac Surg. 2017; 12(1): 98.

60. *Takamochi K., Suzuki K., Sugimura H., Funai K., Mori H., Bashar A.H., Kazui T.* Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. Lung Cancer. 2007; 58(1): 149-155.

61. *Suda K., Bunn P.A., Rivard C.J., Mitsudomi T., Hirsch F.R.* Primary Double-Strike Therapy for Cancers to Overcome EGFR Kinase Inhibitor Resistance: Proposal from the Bench. J Thorac Oncol. 2017; 12(1): 27-35.

© А.А. Богданов, 2018
УДК 616-085-006:519.87
ББК 55.62-5

Клинический н учно-пр ктический центр специ лизиров нных видов медицинской помощи (онкологический) (С нкт-Петербург, Россия)

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Богд нов

MATHEMATICAL MODELING AND OPTIMIZATION OF TARGETED TUMOR THERAPY

А.А. Богд нов
К ндид т физико-м тем тических н ук,
з меститель директор по н учной р боте,
С нкт-Петербургский клинический н учно-пр ктический центр специ лизиров нных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, С нкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленингр дск я, 68А.
Тел.: 8 (921) 333-04-60,
E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru.

A.A. Bogdanov
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Deputy Director for Science and Research,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskaya st. 68A.
Phone: 8 (921) 333-04-60,
E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru.

Последние достижения в обл сти биологии р к позволили выявить н бор молекулярных изменений, уч ствующих в р звитии злок чественных опухолей, что д ло возможность предложить способы их т ргетной тер пии. К н стоящему моменту выполнено уже дост точное количество исследов ний в попытке дин мически опис ть поведение злок чественных клеток под действием т ргетных преп р тов путем м тем тического моделиров ния. В н стоящей р боте приведен обзор м тем тических моделей в применении к т ргетной тер пии р к , которые не только могут дополнять эксперимент льные и клинические д нные, но т кже переопределять н ше поним ние мех низмов к нцерогенез и формиров ть ключевые вопросы для будущих исследов ний.

Ключевые слов : *р к, т ргетн я тер пия, м тем тическое моделиров ние, прогнозиров ние, новые режимы тер пии.*

Recent advances in the field of cancer biology have made it possible to identify a set of molecular changes involved in the development of malignant tumors, which made it possible to suggest ways of targeting them. To date, a sufficient number of studies have already been performed in an attempt to dynamically describe the behavior of malignant cells under the action of targeted drugs by mathematical modeling. This paper provides an overview of mathematical models in application to targeted cancer therapy that not only can complement experimental and clinical data, but also redefine our understanding of the mechanisms of carcinogenesis and form key questions for future research.

Keywords: *cancer, targeted therapy, mathematical modeling, forecasting, new regimens of therapy.*

Н овые предст вления о молекулярном п тогенезе опухолевого процесс и внедрение методов м тем тического моделиров ния для выбор оптим льных режимов тер пии должно позволить существенно улучшить выжив емость п циентов и, возможно, в ближ йшей перспективе перевести диссеминиров нные злок чественные опухоли в р нг излечимых з болев ний [1]. Поскольку н рушение норм льной регуляции клеточного цикл и дифференцировки игр ют ключевую роль в к нцерогенезе [2], процессы пролифер ции и з прогр ммиров нной клеточной гибели определяются сложным комплексом регуляторных ф кторов, стрессовых сигн лов и вз имодействием с микроокружением, количественное поним ние биологии р к требует р зр ботки м тем тической основы, способной описыв ть основопол г ющие принципы, определяющие н ч ло и прогрессиров ние опухоли [3, 4]. Дин мик р к определяется теми же основными др йвер ми, которые определяют эволюцию: мут циями и селекцией. Поэтому м тем тические модели могут использов ться для изучения иницииров ния р к , прогрессиров ния и ответов н тер пию [5]. Только тогд , когд дин мик р ковых клеток во время тер пии имеет количественное опис ние, могут быть сдел ны конкретные предск з ния об успешности лечения, кинетике процесс , возникновении резистентности. М тем тические модели не только могут дополнять эксперимент льные и клинические д нные, но т кже переопределять н ше поним ние мех низмов к нцерогенез и формиров ть ключевые вопросы для будущих исследов ний.

Последние достижения в обл сти биологии р к позволили выявить н бор молекулярных изменений, уч ствующих в р звитии злок чественных опухолей, что д ло возможность предложить способы т ргетной тер пии [6], в основном, использующей либо моноклон льные нтител , н пр вленные против специфичных опухолевых белков н поверхности клетки, либо м лые молекулы, действующие н молекулярные мишени внутри клетки (н пр., тирозинкин зы) [7].

Ритуксим б был первым моноклон льным нтителом, одобренным для клиники в 1997 году [8]. Применение ритуксим б существенно улучшило клинические результ ты тер пии неходжкинских лимфом. С д нного момент большое количество моноклон льных нтител были одобрены для тер пии к к солидных опухолей, т к и онкогем тологических з болев ний [9]. Примерно в то же время проводились клинические испыт ния низкомолекулярного ингибитор BCR-ABL тирозинкин зы – им тиниб [10, 11], который был клинически одобрен в 2001 году для тер пии хронического миелоидного лейкоз (ХМЛ) [12]. Клинический успех им тиниб привел к р звитию т ргетной тер пии низкомолекулярными ингибитор ми протеинкин з. Протеинкин зы являются в жными меди тор ми сигн льных к ск дов и игр ют ключевую роль в р зличных биологических процесс х, т ких, к к рост, дифференцировк , мет болизм и поптоз в ответ н внешние и внутренние стимулы. Н рушение регуляции протеинкин зной ктивности является одной из центр льных причин п тогенез р к [13–15].

К сож лению, существующие т ргетные преп р ты эффективны только н некотором промежутке времени. Н пример, время до прогрессиров ния при первой линии тер пии гефитинибом п циентов с немелкоклеточным р ком легкого (НМЛР), имеющих EGFR- ктивирующую мут цию, сост вляет порядк 10 месяцев [16, 17]. Потеря эффективности т ргетной тер пии связ н с возникновением резистентности. Резистентность опухоли, в первую очередь, обусловлен единичными генетическими изменениями в опухолевых клетк х, которые могут предсуществов ть или появляться в ходе тер пии [18, 19]. Н пример, в случ е ХМЛ несколько мут ций ген *BCR-ABL* вызыв ют резистентность к им тинибу [20]. В случ е НМЛР подобные мут ции возник ют в 50% случ ев [21, 22]. При этом мут ции, вызыв ющие резистентность, не всегд происходят в гене, отвеч ющем целевому для тер пии белку. Н пример, резистентность к BRAF-ингибитору вемур фенибу возник ет не через мут ции в *BRAF* [23]. В случ е моноклон льных нтител, помимо ук з нных причин, возможн резистентность к тер пии з счет регуляции мех низмов нтителоз висимой клеточной цитотоксичности (АТКЦ) и комплемент з висимой цитотоксичности [24].

Одним из кту льных является вопрос о возможности изменения схем применения т ргетных преп р тов для преодоления проблемы резистентности. Н иболее удобным инструментом в д нной обл сти является м тем тические модели, которые необходимы для количественного поним ния действия т ргетной тер пии [25]. К н стоящему моменту выполнено уже дост точное количество исследов ний в попытке опис ть дин мически поведение злок чественных клеток под действием т ргетных преп р тов путем м тем тического моделиров ния. В одной из первых р бот в д нной обл сти в 1987 году был р зр бот н ф рм кокинетическ я модель для количественного н лиз кривых доз -время-выжив емость клеток при инфузии мышиного моноклон льного нтител T101 п циент м с хроническим лимфоцит рным лейкозом (ХЛЛ) и кожной Т-клеточной лимфомой (КТКЛ) [26]. П р метры модели отр ж ли существенные р зличия между п циент ми, хотя к чественные р зличия в модельном поведении у п циентов были незн чительны. Д нн я модель предл г л предв рительные объяснения дин мики тер пии моноклон льными нтител ми ХЛЛ и КТКЛ. В р боте [27] был р зр бот н м тем тическ я модель для т ргетной тер пии нтител ми колоректл льного р к . Н основ нии in vivo д нных о р спределении нтител против р ково-эм-

брионального антигена были определены наиболее значимые параметры для определения таргетной эффективности антител, такие, как аффинность антител, поток антител через опухоль и скорость элиминации антител из опухоли. Было предложено использовать разработанную модель для оптимального дизайна терапии рака с помощью антител.

После успеха иматиниба, наибольшее количество работ было посвящено моделированию терапии ХМЛ. Хотя ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) существенно повысили качество лечения ХМЛ [28], открытым остается вопрос, могут ли ИТК вылечить по крайней мере некоторых пациентов. Несколько работ подтверждали [29, 30], другие, наоборот, опровергали [31, 32] возможность излечения пациентов с помощью иматиниба. Даже у пациентов с полной ремиссией в течении нескольких лет могло присутствовать незначительное количество злокачественных клеток. В клиническом исследовании STIM [33], пациенты с ХМЛ в длительной ремиссии прекращали принимать иматиниб. В то время, как у 60% пациентов наблюдалось прогрессирование в течение шести месяцев, 40% пациентов оставались в ремиссии в двухлетнем периоде проведения клинического исследования. Однако оставалось не ясно, являются ли эти пациенты излеченными.

Используя агентное моделирование, в работе [34] были использованы индивидуальные данные пациентов для такого прогноза. С помощью моделирования было выявлено, что только 14% пациентов будут излеченными в перспективе пятнадцати лет, и 31% пациентов будут оставаться в ремиссии в течение двух лет после прекращения терапии. Данные результаты поставили вопрос об улучшении свойств ИТК для достижения большей скорости уничтожения опухолевых клеток и увеличения доли пациентов, которые смогут безопасно прекратить терапию.

С помощью математического моделирования также были рассмотрены варианты применения комбинированной терапии ХМЛ, которая является многообещающим подходом для усиления эффектов ИТК. В работе [35] был рассмотрен комбинация применения ИТК и интерферон - альфы (IFN-α) для терапии ХМЛ, используя модель, описанную в [30]. Было показано, что непрерывное введение ИТК в сочетании с импульсным применением IFN-α является наиболее эффективной комбинацией с наименьшими побочными эффектами. В работе [36] при моделировании ХМЛ был учтен иммунный ответ Т-клеток. Поскольку экспериментальные результаты свидетельствовали о том, что иммунная система может играть значительную роль в сохранении ремиссии у пациентов с ХМЛ при лечении иматинибом [37], в работе [36] было определено оптимальное количество для лейкемических клеток, которое максимизирует иммунный ответ. Во время лечения популяция злокачественных клеток обычно падает ниже оптимального количества и, таким образом, может уклониться от иммунной системы. Для увеличения иммунного ответа во время лечения было предложено использовать иммуномодуляцию.

В рамках исследования лекарственной устойчивости при терапии ХМЛ также был выполнен ряд работ по математическому моделированию. В работе [38] был осуществлен попытка количественного понимания клинического исследования STIM [33]. В результате параметризации модели, описанной в работе [31], с использованием данных пациентов до и после лечения иматинибом было показано, что после терапии ХМЛ имеет значительно более низкую кинетику пролиферации, чем до лечения. Этот результат свидетельствует о том, что селекция опухолевых клонов во время лечения приводит к выживанию различных подмножеств гетерогенной популяции злокачественных клеток, что статистически может объяснять вариабельность эффектов терапии ХМЛ [38].

Используя теорию ветвящихся процессов в работах [39, 40] или марковских процессов рождения и гибели с учетом мутаций в работах [41, 42], была осуществлена попытка количественно оценить вероятность резистентности, также размер и разнообразие устойчивых клонов на момент диагностики. В обоих типах моделей было заложено, что опухоль инициируется из одной клетки и характеризуется параметрами скорости рождения, скорости гибели и коэффициентом вероятности мутации на деление. Мутации могли приводить к возникновению нескольких различных устойчивых клонов, каждый из которых имеет собственную кинетику роста. Время диагноза оценивалось по тому времени, когда популяция клеток достигала определенного размера. С использованием предложенных моделей возможно было определение вышеуказанных параметров.

Если рассматривать более подробно, в работе [39] был предложен модель ракового стволовых клеток, в которой клетки могут делиться одним из трех способов. Стволовая клетка может делиться на две стволовые клетки (симметричное обновление), дифференцироваться на две клетки-предшественницы (симметричная дифференцировка) или делиться симметрично в одну стволовую клетку и одну клетку-предшественницу. Используя данные о частоте рецидивов у пациентов с ХМЛ, получающих терапию иматинибом [43], был сделан вывод о том, что раковые стволовые клетки имеют тенденцию к симметричному обновлению, в отличие от их здоровых аналогов, которые преимущественно делятся симметрично [39]. В более поздней работе тех же авторов [44], используя предложенную [39] модель и клинические данные из работы [33], был сделан вывод о том, что, иматиниб воздействует на лейкозные стволовые клетки так же, как и на все лейкозные клетки, уменьшая скорости их пролиферации.

В р бот х [40–42] м тем тические модели были предложены для определения возможности применения комбиниров нной тер пии с целью минимиз ции вероятности возникновения мут ций, приводящих к резистентности. В р боте [40] вторы осуществили р счет, свидетельствующий в пользу того, что при р нней ди гностике ХМЛ существует только 12% вероятности н личия резистентной мут ции. Одн ко при ди гностике н поздней ст дии риск резистентности существенно увеличив ется и появляется возможность множественных мут ций. Результ ты моделиров ния [40] демонстрируют в жность р ннего выявления ХМЛ, т кже пок зыв ют, что комбиниров нн я тер пия является предпочтительной, когд р к обн ружив ется н поздней ст дии. В р боте [41] вторы предложили м тем тическую основу для изучения устойчивости к т ргетной тер пии и пок з ли с помощью моделиров ния, что комбин ция из трех преп р тов должн предотвр щ ть резистентность при лечении ХМЛ. Позднее в р боте [42] были р ссмотрены специфические мут ции, обусл влив ющие резистентность ХМЛ к тер пии ИТК. Был произведен оценк эффективности комбин ций трех преп р тов – им тиниб , д з тиниб и нилотиниб . Выбор преп р тов был сдел н исходя из д нных, что большинство мут ций приводят к резистентности только к одному из этих преп р тов, одн ко мут ция T315I вызыв ет резистентность ко всем трем [28].

Н основ нии д нных моделиров ния был сдел н вывод о том, что двухкомпонентн я комбиниров нн я тер пия может увеличить вероятность успех лечения, но доб вление третьего преп р т не приводит к д льнейшим улучшениям [42].

Р звитие р бот в обл сти моделиров ния эффектов тер пии ХМЛ привело и к р звитию моделиров ния т ргетной тер пии солидных опухолей. Текущ я общепринят я пр ктик лечения р к с помощью низкомолекулярных ингибиторов з ключ ется в последов тельном введении преп р тов, н чин я с преп р т первой линии и переходе н вторую линию после прогрессиров ния. В р боте [45] был произведен оценк т кого подход с помощью дин мической эволюционной модели ответ опухоли н тер пию. Для моделиров ния были использов ны д нные п циентов с мел номой, колоректл льным р ком или р ком поджелудочной железы. Результ ты д нной р боты продемонстриров ли, что применение последов тельной стр тегии исключ ет возможность излечения п циент д же в случ е, когд в опухоли не существует ни одного мут нтного клон , имеющего резистентность к двум преп р т м. В то же время, использов ние одновременно двух преп р тов ост вляет возможность для бл гоприятного исход тер пии. Результ ты моделиров ния прогнозируют 0% вероятности контроля з болев ния с использов нием одного преп р т для п циентов с опухолевой н грузкой более 10 млрд клеток, но вероятность успешной тер пии сост вляет в среднем порядк 80% в случ е применения двух. Т кой подход предл г ет смелый количественный взгляд н р зр ботку т ргетной тер пии р к . Следует отметить, что нед вно проведенные клинические исследов ния подтвержд ют спр ведливость т кого подход . Н пример, в р боте [46] пок з но, что при применение комбин ции д бр фениб (низкомолекулярный ингибитор BRAF) и тр метиниб (низкомолекулярный ингибитор MEK1 и MEK2) в к честве первой линии тер пии р спростр ненной мел номы с мут цией *BRAF*V600E/K по ср внению с д бр фенибом в отдельности позволяет достоверно достиг ть долговременной выжив емости более трех лет. В другом исследов нии [47] было пок з но, что комбин ционное применение эрлотиниб (низкомолекулярного ингибитор EGFR) и бев цизум б (моноклон льного нтител , ингибитор VEGF) эффективней применения эрлотиниб в отдельности у п циентов с НМРЛ, несущим *EGFR*- ктивирующую мут цию.

Поним ние р звития резистентности к т ргетным нти-EGFR преп р т м является одной из н иболее вызыв ющих з д ч сегодня в тер пии р к . Н пример, колоректл льныео пухоли ч сто являются чувствительными к блокиров нию EGFR моноклон льными нтител ми, но почти всегд р звив ют резистентность к тер пии в течение нескольких месяцев [48, 49], з счет появление мут ций *KRAS*. Н иболее простой гипотезой являлось, что небольшое количество клеток с мут циями *KRAS* предсуществует в общей популяции. Для подтверждения этого предположения в р боте [50] было определено, может ли мут нтн я циркулирующ я ДНК *KRAS* быть определен у п циентов, получ ющих монотер пию п нитумум бом. Было пок з но, что у девяти из дв дц ти четырех п циентов (38%), у которых опухоль исходно имел «дикий тип» *KRAS*, появлялись детектируемые мут ции *KRAS*, при этом в трех опухолях мут ции были р зными. Появление д нных мут ций было очень последов тельным и обычно происходило между пятым и шестым месяцем после тер пии. М тем тическое моделиров ние пок з ло, что мут ции присутствов ли в субклон х до н ч л тер пии. Д нн я р бот пок з л в жность мут ций *KRAS* к к меди тор приобретенной резистентности к блокиров нию EGFR моноклон льными нтител ми и пок з л возможность того, что мут ции *KRAS* могут быть определены до н ч л тер пии неинв зивно. В другой р боте [51] был предст влен еще одн м тем тическ я модель для н лиз поведения мут ций *KRAS* при тер пии колоректл льного р к моноклон льными нтител ми. Для выявления эффективности преп р т были р зр бот ны ур внения для двух типов опухолевых клеток, *KRAS* мутиров нных и не имеющих мут ций. Обе клеточные популяции были подвергнуты воздействию моноклон льного нтител (цетуксим б) и химиотер пев-

тического гентами (иринотеканом). Было показано, что даже минимальные начальные количества мутаций *KRAS* перед началом терапии могут провоцировать устойчивость опухоли к последующему лечению. Модель учитывала также иммунный ответ пациентов, и было показано, что при наличии мутаций *KRAS*, сильный иммунитет не влияет на эффективность препаратов. Кроме этого, цетуксимаб и иринотекан были проанализированы в качестве первой линии терапии колоректального рака с малым количеством клеток, имеющих мутации *KRAS*. Было показано, что такая комбинированная терапия эффективна только для пациентов с сильным иммунным ответом и ее не следует применять при наличии среднего и малого иммунного ответа в качестве первой линии терапии из-за риска неэффективности, связанной с наличием резистентных *KRAS* мутированных клеток [51].

Поскольку в последнее время стало очевидно, что микроокружение опухоли играет значительную роль в прогрессировании (смотри, например, [52]), начали появляться работы, посвященные моделированию взаимодействия между опухолью и стромой для выявления влияния такого взаимодействия на эффективность таргетной терапии. Например, в работах [53, 54] математическое моделирование было использовано с целью разделения внутренних и внешних компонент резистентности меланомы с *BRAF* мутациями. Модель описывала динамику опухоль-стромальных клеток без лечения, таргетными и с терапией. Использование экспериментальных данных для моделирования выявило значительные вариации либо в интенсивности развития стромы, либо во внутренней тканевой емкости среды у животных. Было предположено, что именно эти различия могут быть одним из возможных объяснений гетерогенности опухолей среди разных пациентов или у одного пациента с множественными метастазами. Таким образом, количественное определение таких вариаций в модельных in vivo системах и у отдельных пациентов может иметь существенное значение в разработке стратегии лечения, направленного как на опухоль, так и на строму. Авторы работ [53, 54] предствили также рекомендации для разработки более эффективных и длительных терапевтических стратегий, основанных на их экспериментально калиброванных моделях. Эти стратегии рассматривают защитный характер стромы в явном виде и используют ингибиторы, которые могут модулировать ее свойства (например, ингибиторы FAK).

В другой работе [55] для прогнозирования выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенной меланомой была разработана система стохастических дифференциальных уравнений, описывающая динамику гетерогенных клеточных популяций с учетом адаптации к микроокружению. Для подтверждения эффективности модели были использованы клинические данные о выживаемости пациентов и количества циркулирующих ДНК опухолевых клеток. Были показаны различные варианты дозозависимой синергии применения комбинации ингибиторов BRAF и MEK и комбинации ингибиторов BRAF и PI3K, которые согласовались с результатами предыдущих исследований. Кроме этого, был рассмотрен вопрос о влиянии скорости метаболизма лекарственного средства на выживаемость пациентов. Было предложено использовать разработанную модель для количественной оценки и оптимизации комбинированной терапии рака, для дизайна клинических испытаний такой терапии.

Успех иммунотерапии рака с использованием блокаторов иммунных контрольных точек (смотри, например, [56, 57]), и вопросы, связанные, например, с резистентностью к такой терапии, дали толчок развитию математического моделирования и в данном направлении [58]. Например, в работе [59] была разработана математическая модель, позволяющая исследовать действие анти-PD1 моноклонального антитела в комбинации с вакциной из дендритных клеток. Были предложены различные режимы введения блокатора PD1 для достижения максимального терапевтического эффекта. В другой работе [60] с помощью моделирования был рассмотрен вопрос развития взаимодействия опухоль-иммунная система с применением и без применения блокаторов PD1. Было показано, что использование блокаторов PD1 в качестве монотерапии не достаточно для полного уничтожения опухолевых клеток, из чего был сделан вывод о необходимости введения дополнительных лекарственных агентов для наилучшего противоопухолевого ответа.

В работе [61] с помощью математического моделирования был показан потенциальный синергизм применения блокаторов иммунных контрольных точек и лучевой терапии. Была разработана дискретная физическая кодинамическая модель для комбинации лучевой терапии и блокаторов PD1-PDL1 и/или CTLA4. В модели было учтено, что растущая опухоль сначала вызывает, затем ингибирует противоопухолевый иммунный ответ. Противоопухолевый иммунный ответ описывается как первичный и вторичный (иммунологическая память). Первичный ответ ингибируется по кскаду PD1-PDL1, в то время, как вторичный иммунный ответ ингибируется по каскаду CTLA4. Эффект облучения описывался с помощью линейно-квадратичной модели. Проведенное моделирование предложило объяснение двуфазной взаимосвязи между размером опухоли и ее иммуногенностью, измеряемой с помощью абскопального эффекта. Кроме того, было предложено объяснение, почему прекращение иммунотерапии может привести либо к рецидиву опухоли, либо к долговременному ответу. Было предложено, как синхронизация иммунотерапии и лучевой терапии может привести к синергизму. Способность модели прогнозировать фазовые кодинамические конечные точки проверялась ретроспективно, на основе работ, в

которых исследов л сь комбин ция лучевой тер пии с блок тор ми иммунных контрольных точек. Было предложено использов ть р зр бот нную модель в к честве инструмент моделиров ния для облегчения принятия решений об оптим льном пл ниров нии комбин ции иммунотер пии и лучевой тер пии [61].

К сож лению, несмотря н все достижения в обл сти м тем тического моделиров ния, к н стоящему моменту не существует ни одной м тем тической модели т ргетной тер пии, котор я вошл бы в рутинное клиническое применение для оптимиз ции лечения. Д нный ф кт обусловлен, в первую очередь, тем, что любой лгоритм должен пройти клиническую проб цию, что, з ч стую, невозможно, поскольку противоречит этическим норм м. С другой стороны, д же если происходит иници ция клинического исследов ния для верифик ции, н пример, новых режимов тер пии, его результ ты не всегд подтвержд ют необходимость использов ния т ких режимов. Ярким примером является следующий. В р боте [62] были приведены результ ты клинического исследов ния первой ф зы, целью которого было ср внение тер пии п циентов с НМЛР с помощью р ссчит нного н основе м тем тического моделиров ния режим применения эрлотиниб – импульсного и низкодозного, со ст нд ртным режимом. Новый режим был получен в результ те применения р нее предложенных м тем тических моделей, опис нных в р бот х [63–65], которые учитыв ли эволюцию опухоли и р звитие мут ций, приводящих к резистентности к ИТК. В результ те клинического исследов ния [62] было пок з но, что р ссчит нный режим был хорошо переносимым и предотвр щ л прогрессиров ние мет ст зов в центр льную нервную систему. В то же время, новый режим не увеличив л безпрогрессивную выжив емость и не предотвр щ л появления мут ции *EGFR*T790M. Т ким обр зом, клиническое исследов ние не подтвердило предст влений, которые следов ли из результ тов моделиров ния. Д нный ф кт говорит о том, что, несмотря н всю зн чимость м тем тического моделиров ния для р зр ботки новых режимов т ргетной тер пии, его подходы пок не могут в полной мере описыв ть биологические процессы, определяющие к нцерогенез.

Еще одной интересной возможностью, которую предл г ет м тем тическое моделиров ние для т ргетной тер пии, является получение ф рм коэкономических п р метров. Н пример, в р боте [66] было проведено исследов ние рент бельности применения осимертиниб по ср внению с химиотер пией для п циентов с р спростр ненным НМРЛ с мут цией EGFRT790M после прогрессиров ния н фоне лечения ИТК первой линии. Для д нных целей был р зр бот н специ льн я м тем тическ я модель, объединяющ я в себе дерево решений и модель М рков , учитыв ющ я з тр ты н тер пию, т кже годы жизни, прожитые к чественно. Было пок з но, что для систем фин нсиров ния лек рственного обеспечения в США и Кит е применение осимертиниб не является рент бельным. Только в случ е снижения стоимости, применение осимертиниб может ст ть предпочтительным для пл тельщик по ср внению с химиотер пией. Несмотря н то, что в другом похожем исследов нии рент бельности осимертиниб для п циентов в Великобрит нии был получен результ т говорящий, скорее, о рент бельности применения осимертиниб для пл тельщик по ср внению с химиотер пией н основе преп р тов пл тины [67], методы м тем тического моделиров ния в д нной обл сти являются мощным инструментом, позволяющим объективно прогнозиров ть н иболее уд чные п р метры применения существующих т ргетных преп р тов с точки зрения ф рм коэкономической эффективности.

Другой возможностью является применение лгоритмов, позволяющих н основе рутинно получ емых клинических д нных (КТ, МРТ) моделиров ть поведение опухоли [68]. Н пример, в р боте [69] был пост влен цель определить, может ли объем опухоли являться прогностическим п р метром у п циентов с НМРЛ, получ ющих нти-EFGR тер пию. КТ-д нные от 101 п циент с IV ст дией НМРЛ были про н лизиров ны с выявлением р змеров и объемов оч гов. Было пок з но, что процентное изменение объем опухоли после четырех циклов ИТК тер пии н прямую коррелирует с общей выжив емостью и временем до прогрессиров ния. Имеет зн чение т кже изменения скорости ответ н тер пию. Т ким обр зом, измерение объемов опухоли и выявление скорости его изменения во время тер пии являются зн чимыми п р метр ми для прогнозиров ния выжив емости п циентов с НМЛР, получ ющих нти-EGFR ИТК-тер пию.

В з ключение следует отметить, что вз имодействие между м тем тик ми, биолог ми, физик ми и вр ч ми является необходимым для ре лиз ции тр нсляционного потенци л м тем тического моделиров ния в точной медицине для р зр ботки новых подходов тер пии р к . Способность модели прогнозиров ть дин мику системы з висит от ее п р метриз ции, что эквив лентно в жности получения точной оценки п р метров из модельных систем in vitro/ in vivo или клинических испыт ний. При р зр ботке м тем тической модели он должн быть дост точно сложной, чтобы опис ть интересующую систему, но при этом обеспечить пр вильную и доступную п р метриз цию. Персон лизиров нные модели, которые могут быть отк либров ны с персон льными п р метр ми, х р ктерными для отдельного п циент , превр тят м тем тические модели в мощные инструменты, которые будут игр ть существенную роль в р зр ботке подходов для т ргетной тер пии.

Список литературы

1. *Моисеенко Ф.В., Моисеенко В.М.* Всегда ли мы правильно лечим рак? // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 16–27.
2. The genetic basis of human cancer // *Vogelstein B., Kinzler K.W.*: McGraw-Hill, 2002.
3. *Moolgavkar S.H., Knudson A.G.* Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 1981. – Vol. 66, № 6. – P. 1037–1052.
4. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer // Nat Rev Cancer. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 157–162.
5. *Michor F., Iwasa Y., Nowak M.A.* Dynamics of cancer progression // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4, No 3. – P. 197–205.
6. *Sawyers C.* Targeted cancer therapy // Nature. – 2004. – Vol. 432. – P. 294–297.
7. *Imai K., Takaoka A.* Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 714–727.
8. *Ault A.* First monoclonal antibody for cancer treatment on way to market&#x2026 // The Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9075. – P. 416.
9. *Coulson A., Levy A., Gossell-Williams M.* Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations // The West Indian Medical Journal. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 650–654.
10. *Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells // Nat Med. – 1996. – Vol. 2, № 5. – P. 561–566.
11. *Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., Peng B., Buchdunger E., Ford J.M., Lydon N.B., Kantarjian H., Capdeville R., Ohno-Jones S., Sawyers C.L.* Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, № 14. – P. 1031–1037.
12. *Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M.W., Silver R.T., Goldman J.M., Stone R.M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B.L., Gabrilove J.L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J.J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J.L., Radich J.P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R.A.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 23. – P. 2408–2417.
13. *Giamas G., Stebbing J., Vorgias C.E., Knippschild U.* Protein kinases as targets for cancer treatment // Pharmacogenomics. – 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 1005–1016.
14. *Wang Z., Cole P.A.* Catalytic Mechanisms and Regulation of Protein Kinases // Methods in enzymology. – 2014. – Vol. 548. – P. 1–21.
15. *Dancey J., Sausville E.A.* Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment // Nature Reviews Drug Discovery. – 2003. – Vol. 2. – P. 296.
16. *Carotenuto P., Roma C., Rachiglio A.M., Pasquale R., Franco R., Antinolfi G., Piantedosi F., Illiano A., Botti G., Morabito A., Normanno N., De Luca A.* Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer // Pharmacogenomics and personalized medicine. – 2011. – Vol. 4. – P. 1–9.
17. *Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362, № 25. – P. 2380–2388.
18. *Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., Arkun K., Hom G., Koryotowski B., Leversha M.A., Jeffrey P.D., Desantis D., Singer S., Brennan M.F., Maki R.G., DeMatteo R.P.* Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation // Clin Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 4182–4190.
19. *Pao W., Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R., Zakowski M.F., Kris M.G., Varmus H.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2, № 3. – P. 22.
20. *O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W.* Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 7. – P. 2242–2249.
21. *Turke A.B., Zejnullahu K., Wu Y.L., Song Y., Dias-Santagata D., Lifshits E., Toschi L., Rogers A., Mok T., Sequist L., Lindeman N.I., Murphy C., Akhavanfard S., Yeap B.Y., Xiao Y., Capelletti M., Iafrate A.J., Lee C., Christensen J.G., Engelman J.A., Janne P.A.* Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 77–88.
22. *Ercan D., Zejnullahu K., Yonesaka K., Xiao Y., Capelletti M., Rogers A., Lifshits E., Brown A., Lee C., Christensen J.G., Kwiatkowski D.J., Engelman J.A., Janne P.A.* Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, № 16. – P. 2346–2356.
23. *Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H., Chen Z., Lee M.K., Attar N., Sazegar H., Chodon T., Nelson S.F., McArthur G., Sosman J.A., Ribas A., Lo R.S.* Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation // Nature. – 2010. – Vol. 468, № 7326. – P. 973–977.
24. *Reslan L., Dalle S., Dumontet C.* Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies // mAbs. – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 222–229.
25. *Abbott L.H., Michor F.* Mathematical models of targeted cancer therapy // British Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P. 1136–1141.

26. *Dillman R.O., Koziol J.A.* A mathematical model of monoclonal antibody therapy in leukemia // Mathematical Modelling. – 1987. – Vol. 9, № 1. – P. 29–35.

27. *Green A.J., Johnson C.J., Adamson K.L., Begent R.H.J.* Mathematical model of antibody targeting: important parameters defined using clinical data // Physics in Medicine & B.

28. *An X., Tiwari A.K., Sun Y., Ding P.R., Ashby C.R. Jr., Chen Z.S.* BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review // Leuk Res. – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 1255–1268.

29. *Lenaerts T., Pacheco J.M., Traulsen A., Dingli D.* Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 900–907.

30. *Roeder I., Horn M., Glauche I., Hochhaus A., Mueller M.C., Loeffler M.* Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications // Nat Med. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 1181–1184.

31. *Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y., Branford S., Shah N.P., Sawyers C.L., Nowak M.A.* Dynamics of chronic myeloid leukaemia // Nature. – 2005. – Vol. 435, № 7046. – P. 1267–1270.

32. *Dingli D., Michor F.* Successful therapy must eradicate cancer stem cells // Stem Cells. – 2006. – Vol. 24, № 12. – P. 2603–2610.

33. *Mahon F.X., Rea D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1029–1035.

34. *Horn M., Glauche I., Muller M.C., Hehlmann R., Hochhaus A., Loeffler M., Roeder I.* Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 378–384.

35. *Glauche I., Horn K., Horn M., Thielecke L., Essers M.A., Trumpp A., Roeder I.* Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations // Br J Cancer. – 2012. – Vol. 106, № 11. – P. 1742–1752.

36. *Kim P.S., Lee P.P., Levy D.* Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia // PLoS Comput Biol. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1000095.

37. *Chen C.I., Maecker H.T., Lee P.P.* Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 11. – P. 5342–5349.

38. *Tang M., Foo J., Gonen M., Guilhot J., Mahon F.X., Michor F.* Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials // Haematologica. – 2012. – Vol. 97, № 10. – P. 1553–1561.

39. *Tomasetti C., Levy D.* Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance // Proc Natl Acad Sci USA. – 2010. – Vol. 107, № 39. – P. 16766–16771.

40. *Leder K., Foo J., Skaggs B., Gorre M., Sawyers C.L., Michor F.* Fitness conferred by BCR-ABL kinase domain mutations determines the risk of pre-existing resistance in chronic myeloid leukemia // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. 28–38.

41. *Komarova N.L., Wodarz D.* Drug resistance in cancer: principles of emergence and prevention // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – Vol. 102, № 27. – P. 9714–9719.

42. *Komarova N.L., Katouli A.A., Wodarz D.* Combination of two but not three current targeted drugs can improve therapy of chronic myeloid leukemia // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 10.

43. *Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F., Druker B.J., Branford S., Foroni L., Goldman J.M., Muller M.C., Radich J.P., Rudoltz M., Mone M., Gathmann I., Hughes T.P., Larson R.A.* Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1054–1061.

44. *Tomasetti C.* A new hypothesis: imatinib affects leukemic stem cells in the same way it affects all other leukemic cells // Blood Cancer J. – 2011. – Vol. 1, № 5. – P. 13.

45. *Bozic I., Reiter J.G., Allen B., Antal T., Chatterjee K., Shah P., Moon Y.S., Yaqubie A., Kelly N., Le D.T., Lipson E.J., Chapman P.B., Diaz L.A. Jr., Vogelstein B., Nowak M.A.* Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy // Elife. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 00747–00761.

46. *Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandala M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E / K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28, № 7. – P. 1631–1639.

47. *Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 1236–1244.

48. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 10. – P. 1626–1634.

49. *Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J., Zalcberg J.R.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359, № 17. – P. 1757–1765.

50. *Diaz L.A., Williams R., Wu J., Kinde I., Hecht J.R., Berlin J., Allen B., Bozic I., Reiter J.G., Nowak M.A., Kinzler K.W., Oliner K.S., Vogelstein B.* The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers // Nature. – 2012. – Vol. 486, № 7404. – P. 537–540.

51. *Sameen S., Barbuti R., Milazzo P., Cerone A.* A Mathematical Model for Assessing KRAS Mutation Effect on Monoclonal Antibody Treatment of Colorectal Cancer: Software Engineering and Formal Methods – Cham: Springer International Publishing, 2015. – C. 243–258.

52. *Yuan Y., Jiang Y.C., Sun C.K., Chen Q.M.* Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review) // Oncol Rep. – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 2499–2515.

53. *Picco N., Sahai E., Maini P., Anderson A.* Dissecting targeted therapy resistance: Integrating models to quantify environment mediated drug resistance // bioRxiv. – 2017. – P. 156547–156567.

54. *Picco N., Sahai E., Maini P.K., Anderson A.R.* Integrating Models to Quantify Environment-Mediated Drug Resistance // Cancer research. – 2017. – Vol. 77, № 19. – P. 5409–5418.

55. *Sun X., Bao J., Shao Y.* Mathematical Modeling of Therapy-induced Cancer Drug Resistance: Connecting Cancer Mechanisms to Population Survival Rates // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 22498.

56. *Nishino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S.* Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 14. – P. 655.

57. *Thallinger C., Fureder T., Preusser M., Heller G., Mullauer L., Holler C., Prosch H., Frank N., Swierzewski R., Berger W., Jager U., Zielinski C.* Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: current concepts, expectations, limitations and pitfalls // Wien Klin Wochenschr. – 2018. – Vol. 130, № 3–4. – P. 85–91.

58. *Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C.* Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling // Journal of the Royal Society Interface. – 2017. – Vol. 14, № 131. – P. 20170150.

59. *Radunskaya A., Kim R., Woods I.* Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: A Closer Look at the Role of a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy // Spora: A Journal of Biomathematics. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 25–41.

60. *Nikolopoulou E., Johnson L.R., Harris D., Nagy J.D., Stites E.C., Kuang Y.* Tumour-immune dynamics with an immune checkpoint inhibitor // Letters in Biomathematics. – 2018. – P. 1–23.

61. *Serre R., Benzekry S., Padovani L., Meille C., André N., Ciccolini J., Barlesi F., Muracciole X., Barbolosi D.* Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy // Cancer research. – 2016. – Vol. 76, № 17. – P. 4931–4940.

62. *Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheesvaran B., Cross J., Rudin C.M., Kris M.G., Pao W., Michor F., Riely G.J.* Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 278–284.

63. *Foo J., Michor F.* Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules // J Theor Biol. – 2010. – Vol. 263, № 2. – P. 179–188.

64. *Liu L.L., Li F., Pao W., Michor F.* Dose-Dependent Mutation Rates Determine Optimum Erlotinib Dosing Strategies for EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 11.

65. *Foo J., Chmielecki J., Pao W., Michor F.* Effects of pharmacokinetic processes and varied dosing schedules on the dynamics of acquired resistance to erlotinib in EGFR-mutant lung cancer // J Thorac Oncol. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1583–1593.

66. *Wu B., Gu X., Zhang Q.* Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy // J Thorac Oncol. – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. 184–193.

67. *Bertranou E., Bodnar C., Dansk V., Greystoke A., Large S., Dyer M.* Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer // J Med Econ. – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 113–121.

68. *Cornelis F., Saut O., Cumsille P., Lombardi D., Iollo A., Palussiere J., Colin T.* In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future? // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2013. – Vol. 94, № 6. – P. 593–600.

69. *Lee J.H., Lee H.Y., Ahn M.-J., Park K., Ahn J.S., Sun J.-M., Lee K.S.* Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study // Cancer Imaging. – 2016. – Vol. 16. – P. 5.

References

1. *Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M.* Are we always using correct approaches in cancer treatment? Practical oncology. 2018; 19(1): 16-27.

2. *Vogelstein B., Kinzler K.W.* The genetic basis of human cancer: McGraw-Hill; 2002.

3. *Moolgavkar S.H., Knudson A.G.* Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1981; 66(6): 1037-52.

4. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer. Nat Rev Cancer. 2001; 1(2): 157-62.

5. *Michor F., Iwasa Y., Nowak M.A.* Dynamics of cancer progression. Nat Rev Cancer. 2004; 4(3): 197-205.
6. *Sawyers C.* Targeted cancer therapy. Nature. 2004; 432: 294-7. doi: 10.1038/nature03095.
7. *Imai K., Takaoka A.* Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nature Reviews Cancer. 2006; 6(9): 714-27.
8. *Ault A.* First monoclonal antibody for cancer treatment on way to market&x2026. The Lancet. 1997; 350(9075): 416. doi: 10.1016/s0140-6736(05)64140-2.
9. *Coulson A., Levy A., Gossell-Williams M.* Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations. The West Indian Medical Journal. 2014; 63(6): 650-4. doi: 10.7727/wimj.2013.241. PMID: PMC4663950.
10. *Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S. et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med. 1996; 2(5): 561-6.
11. *Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., Peng B., Buchdunger E., Ford J.M. et al.* Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2001; 344(14): 1031-7. doi: 10.1056/nejm200104053441401. PMID: 11287972.
12. *Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N. et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006; 355(23): 2408-17.
13. *Giamas G., Stebbing J., Vorgias C.E., Knippschild U.* Protein kinases as targets for cancer treatment. Pharmacogenomics. 2007; 8(8): 1005-16.
14. *Wang Z., Cole P.A.* Catalytic Mechanisms and Regulation of Protein Kinases. Methods in enzymology. 2014; 548: 1-21. doi: 10.1016/b978-0-12-397918-6.00001-x. PMID: PMC4373616.
15. *Dancey J., Sausville E.A.* Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. Nature Reviews Drug Discovery. 2003; 2: 296. doi: 10.1038/nrd1066.
16. *Carotenuto P., Roma C., Rachiglio A.M., Pasquale R., Franco R., Antinolfi G. et al.* Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Pharmacogenomics and personalized medicine. 2011; 4: 1-9. doi: 10.2147/pgpm.s6626. PMID: PMC3513216.
17. *Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H. et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010; 362(25): 2380-8.
18. *Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., Arkun K., Hom G., Koryotowski B. et al.* Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. Clin Cancer Res. 2005; 11(11): 4182-90.
19. *Pao W., Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R., Zakowski M.F. et al.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med. 2005; 2(3): 22.
20. *O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W.* Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. Blood. 2007; 110(7): 2242-9.
21. *Turke A.B., Zejnullahu K., Wu Y.L., Song Y., Dias-Santagata D., Lifshits E. et al.* Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. Cancer Cell. 2010; 17(1): 77-88.
22. *Ercan D., Zejnullahu K., Yonesaka K., Xiao Y., Capelletti M., Rogers A. et al.* Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor. Oncogene. 2010; 29(16): 2346-56.
23. *Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H. et al.* Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature. 2010; 468(7326): 973-7.
24. *Reslan L., Dalle S., Dumontet C.* Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. mAbs. 2009; 1(3): 222-9. PMID: PMC2726592.
25. *Abbott L.H., Michor F.* Mathematical models of targeted cancer therapy. British Journal of Cancer. 2006; 95: 1136-41. doi: 10.1038/sj.bjc.6603310.
26. *Dillman R.O., Koziol J.A.* A mathematical model of monoclonal antibody therapy in leukemia. Mathematical Modelling. 1987; 9(1): 29-35. doi: https://doi.org/10.1016/0270-0255(87)90071-6.
27. *Green A.J., Johnson C.J., Adamson K.L., Begent R.H.J.* Mathematical model of antibody targeting: important parameters defined using clinical data. Physics in Medicine & Biology. 2001; 46(6): 1679.
28. *An X., Tiwari A.K., Sun Y., Ding P.R., Ashby C.R. Jr., Chen Z.S.* BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. Leuk Res. 2010; 34(10): 1255-68.
29. *Lenaerts T., Pacheco J.M., Traulsen A., Dingli D.* Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells. Haematologica. 2010; 95(6): 900-7.
30. *Roeder I., Horn M., Glauche I., Hochhaus A., Mueller M.C., Loeffler M.* Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications. Nat Med. 2006; 12(10): 1181-4.
31. *Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y., Branford S., Shah N.P., Sawyers C.L. et al.* Dynamics of chronic myeloid leukaemia. Nature. 2005; 435(7046): 1267-70.
32. *Dingli D., Michor F.* Successful therapy must eradicate cancer stem cells. Stem Cells. 2006; 24(12): 2603-10.
33. *Mahon F.X., Rea D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F. et al.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010; 11(11): 1029-35.
34. *Horn M., Glauche I., Muller M.C., Hehlmann R., Hochhaus A., Loeffler M. et al.* Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. Blood. 2013; 121(2): 378-84.

35. *Glauche I., Horn K., Horn M., Thielecke L., Essers M.A., Trumpp A. et al.* Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations. Br J Cancer. 2012; 106(11): 1742-52.

36. *Kim P.S., Lee P.P., Levy D.* Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia. PLoS Comput Biol. 2008; 4(6): 1000095.

37. *Chen C.I., Maecker H.T., Lee P.P.* Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment. Blood. 2008; 111(11): 5342-9.

38. *Tang M., Foo J., Gonen M., Guilhot J., Mahon F.X., Michor F.* Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials. Haematologica. 2012; 97(10): 1553-61.

39. *Tomasetti C., Levy D.* Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(39): 16766-71.

40. *Leder K., Foo J., Skaggs B., Gorre M., Sawyers C.L., Michor F.* Fitness conferred by BCR-ABL kinase domain mutations determines the risk of pre-existing resistance in chronic myeloid leukemia. PLoS One. 2011; 6(11): 28-38.

41. *Komarova N.L., Wodarz D.* Drug resistance in cancer: principles of emergence and prevention. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(27): 9714-9.

42. *Komarova N.L., Katouli A.A., Wodarz D.* Combination of two but not three current targeted drugs can improve therapy of chronic myeloid leukemia. PLoS One. 2009; 4(2): 10.

43. *Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F., Druker B.J., Branford S., Foroni L. et al.* Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009; 23(6): 1054-61.

44. *Tomasetti C.* A new hypothesis: imatinib affects leukemic stem cells in the same way it affects all other leukemic cells. Blood Cancer J. 2011; 1(5): 13.

45. *Bozic I., Reiter J.G., Allen B., Antal T., Chatterjee K., Shah P. et al.* Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. Elife. 2013; 25(2): 00747-61.

46. *Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F. et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E / K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol. 2017; 28(7): 1631-9.

47. *Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y. et al.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1236-44.

48. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J. et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(10): 1626-34.

49. *Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C. et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008; 359(17): 1757-65.

50. *Diaz L.A., Williams R., Wu J., Kinde I., Hecht J.R., Berlin J. et al.* The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. Nature. 2012; 486(7404): 537-40. doi: 10.1038/nature11219. PMID: PMC3436069.

51. *Sameen S., Barbuti R., Milazzo P., Cerone A.,* editors. A Mathematical Model for Assessing KRAS Mutation Effect on Monoclonal Antibody Treatment of Colorectal Cancer. 2015; Cham: Springer International Publishing.

52. *Yuan Y., Jiang Y.C., Sun C.K., Chen Q.M.* Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). Oncol Rep. 2016; 35(5): 2499-515.

53. *Picco N., Sahai E., Maini P., Anderson A.* Dissecting targeted therapy resistance: Integrating models to quantify environment mediated drug resistance. bioRxiv. 2017: 156547-67.

54. *Picco N., Sahai E., Maini P.K., Anderson A.R.* Integrating Models to Quantify Environment-Mediated Drug Resistance. Cancer research. 2017; 77(19): 5409-18.

55. *Sun X., Bao J., Shao Y.* Mathematical Modeling of Therapy-induced Cancer Drug Resistance: Connecting Cancer Mechanisms to Population Survival Rates. Scientific Reports. 2016; 6: 22498. doi: 10.1038/srep22498.

56. *Nishino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S.* Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. Nature Reviews Clinical Oncology. 2017; 14: 655. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.88.

57. *Thallinger C., Fureder T., Preusser M., Heller G., Mullauer L., Holler C. et al.* Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors : Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. Wien Klin Wochenschr. 2018; 130(3-4): 85-91.

58. *Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C.* Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. Journal of the Royal Society Interface. 2017; 14(131): 20170150. doi: 10.1098/rsif.2017.0150. PMID: PMC5493798.

59. *Radunskaya A., Kim R., Woods I.* Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: A Closer Look at the Role of a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy. Spora: A Journal of Biomathematics. 2018; 4(1): 25-41.

60. *Nikolopoulou E., Johnson L.R., Harris D., Nagy J.D., Stites E.C., Kuang Y.* Tumour-immune dynamics with an immune checkpoint inhibitor. Letters in Biomathematics. 2018: 1-23. doi: 10.1080/23737867.2018.1440978.

61. *Serre R., Benzekry S., Padovani L., Meille C., André N., Ciccolini J. et al.* Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. Cancer research. 2016; 76(17): 4931-40. doi: 10.1158/0008-5472.can-15-3567.

62. *Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheesvaran B., Cross J. et al.* Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers. Annals of Oncology. 2017; 28(2): 278-84. doi: 10.1093/annonc/mdw556. PMID: PMC5834093.

63. *Foo J., Michor F.* Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules. J Theor Biol. 2010; 263(2): 179-88.

64. *Liu L.L., Li F., Pao W., Michor F.* Dose-Dependent Mutation Rates Determine Optimum Erlotinib Dosing Strategies for EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients. PLoS One. 2015; 10(11).

65. *Foo J., Chmielecki J., Pao W., Michor F.* Effects of pharmacokinetic processes and varied dosing schedules on the dynamics of acquired resistance to erlotinib in EGFR-mutant lung cancer. J Thorac Oncol. 2012; 7(10): 1583-93.

66. *Wu B., Gu X., Zhang Q.* Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. J Thorac Oncol. 2018; 13(2): 184-93.

67. *Bertranou E., Bodnar C., Dansk V., Greystoke A., Large S., Dyer M.* Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2018; 21(2): 113-21.

68. *Cornelis F., Saut O., Cumsille P., Lombardi D., Iollo A., Palussiere J. et al.* In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future? Diagnostic and Interventional Imaging. 2013; 94(6): 593-600. doi: 10.1016/j.diii.2013.03.001. Epub 2013 Apr 10.

69. *Lee J.H., Lee H.Y., Ahn M-J., Park K., Ahn J.S., Sun J-M. et al.* Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study. Cancer Imaging. 2016;16:5. doi: 10.1186/s40644-016-0063-7. PMID: PMC4794857

© И.Л. Черниковский и др., 2018
УДК 616.381-072.1-089
ББК 54.577.664 + 53.433.5-59

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ КОЛОРЕКТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ С ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ОТВЕРСТИЯ (NOSE): ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

И.Л. Черниковский[1], А.А. Смирнов[1], Н.В. Савенович[1], А.В. Гаврилюков[2], В.М. Моисеенко[1]

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

[2] *Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)*

LAPAROSCOPIC COLORECTAL SURGERY WITH NATURAL ORIFICE SPECIMEN EXTRACTION (NOSE): SINGLE CENTRE EXPERIENCE

И.Л. Черниковский[1]
Кандидат медицинских наук, заведующий колопроктологическим отделением, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. Тел.: 8 (921) 657-67-56, E-mail: odindra@mail.ru.

А.А. Смирнов[1]
Врач-онколог, колопроктологическое отделение.

Н.В. Савенович[1]
Врач-онколог, колопроктологическое отделение.

А.В. Гаврилюков[2]
Врач-ординатор, НИИ онкологии им Н.Н. Петрова, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68.

В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, директор.

I.I. Chernikovskiy[1]
Candidate of Medicine, Head of the Coloproctological department, St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology), 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A. Phone: 8 (921) 657-67-56, E-mail: odindra@mail.ru.

A.A. Smirnov[1]
Surgical oncologist, Coloproctological department

N.V. Savanovich[1]
Surgical oncologist, Coloproctological department.

A.V. Gavriliukov[2]
Doctor-intern, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.

V.M. Moiseyenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director.

Акту льность. В последние годы л п роскопические (ЛС) технологии ст ли повседневной опцией для лечения больных колоректальным р ком р зличных ст дий. Миниинв зивные вмеш тельств способствуют быстрому восст новлению п циент и сокр щ ют пребыв ние в ст ционаре. Д льнейшее уменьшение опер ционной тр вмы может способствов ть ре билит ции больных после обширных хирургических опер ций. Одним из путей т кого р звития миниинв зивных доступов является ЛС-хирургия с экстр кцией уд ленного преп р т через естественные отверстия орг низм (NOSE).

Цель. Целью н шего исследов ния было улучшить результ ты лечения больных КРР путем снижения тр вм тичности л п роскопических опер ций и про н лизиров ть собственный опыт т ких опер тивных вмеш тельств.

М тери л и методы. В исследов ние были включены 64 п циент с колоректальным р ком cT2-T4b, прооперир нных в 2015-2018 гг. П циенты были р зделены н 2 группы: получившие ЛС хирургическое лечение с применением методики NOSE (32 человек) и прошедшие через ЛС-опер цию со ст нд ртным извлечением преп р т через минил п ротомный доступ (32п циент). Обе группы были сопост вимы по основным п р метр м. Средний возр ст сост вил 59 vs 56 лет, ИМТ – 25,7 vs 27,4, ASA – по 2,7, бдомин льные опер ции в н мнезе имели 10 и 12 человек соответственно.

Результ ты. В NOSE группе было выполнено 14 передних резекций прямой кишки, 7 резекций сигмовидной кишки, 6 брюшно- н льных резекций, 4 з дние экзентер ции м лого т з и одн пр восторонняя гемиколэктомия. У 18 больных преп р т был извлечен тр нс н льно, у 14 тр нсв гин льно. В контрольной группе был проведен 21 передняя резекция прямой кишки, 7 резекций сигмовидной кишки, 1 левосторонняя гемиколэктомия, 2 з дние экзентер ции м лого т з и 1пр восторонняя гемиколэктомия. Средняя кровопотеря во время опер ции сост вил 121, 5 vs 112 мл (p>0,05), средняя продолжительность вмеш тельств – 163 vs 170,4 мин (p>0,05), среднее количество л/у в преп р те – 22,2 vs 21,8 (p>0,05), все резекции в обеих групп х были выполнены в предел х R0. Средний послеопер ционный койко-день сост вил 5,5 в первой группе, 6,2 – во второй (p>0,05). Осложнения в послеопер ционном периоде в обеих групп х следующие: в NOSE группе у 1 п циент бсцесс в м лом т зу, у 1 – дизурические явления, у 1 – некроз колостомы; в контрольной группе – у 1 п циент возникл несостоятельность низкого н стомоз , у 1 произошло н гноение минил п ротомной р ны. Не потребов лось введения н ркотических н льгетиков в послеопер ционном периоде – 13 больным в NOSE группе и 3 в контрольной (p<0,05), однокр тно введение осуществилось 14 и 13 больным (p>0,05), двукр тное – по 4 в обеих групп х (p>0,05), трёхкр тное – по 1 в обеих групп х (p>0,05). Болевой синдром по д нным визуальной н логовой шк лы боли был меньше в группе NOSE (2,6 против 4,2 в первые сутки после опер ции, p<0,05). Косметический эффект был лучше в группе NOSE (22,2 против 15,6, p< 0,05).

Выводы. ЛС-хирургия колоректального р ка с использов нием методики NOSE имеет явные преимуществ перед ЛС-опер циями с тр диционным способом извлечения преп р т – уменьшение послеопер ционного болевого синдром , улучшение косметического эффект опер ции.

Ключевые слов : *л п роскопия, колоректальный р к, тр нслюминальный доступ.*

Background. NOSE in LS surgery of colorectal cancer seems to be an option for minimization of surgical trauma and severity of postoperative period.

Aim. The aim of the study was to analyze our own experience in LS-surgery with NOSE.

Methods. 64 patients with T2-T4 CRC were included in the retrospective study. 2 comparable groups were formed (32 patient each): LS-surgery of CRC with or without natural orifice extraction of specimen.

Results. In the issue 2 groups were comparable in terms of blood loss (121,5 vs 112 ml), operation time (163 vs 170,4 min) and average number of lymph nodes (22,2 vs 21,8). All resections were with negative margins (R0). Anastomoses were formed with circular stapler, hand-shewn extracorporally or hand-shewn intracorporally with LS-technique (NOSE-group only). In terms of postoperative complications both groups were comparable.

The postoperative pain (The Faces Pain Scale-Revised) was less in NOSE group (2,6 vs 4,2, p<0,05).

The cosmetic effect was better in NOSE group (22,2 vs 15,6 points, p<0,05).

Keywords*: laparoscopy, colorectal cancer, transluminal surgery, NOTES.*

Введение

За последние несколько десятилетий колоректальная хирургия претерпела существенные изменения. И произошло это отнюдь не только в связи с развитием медицинских технологий. Хотя роль технического прогресса в развитии медицины и хирургии неоспорима , по нашему мнению, не меньшее значение имеет тенденция к гуманизации и индивидуализации лечения пациентов. Так, если еще 50 лет назад единственным существенным критерием онкологического вмешательства являлся его радикализм, то сегодня, наряду с радикальностью операции, не меньшее значение приобретает и качество жизни пациента. Некоторые авторы связывают данный факт с общим увеличением выживаемости онкобольных и возрастающим вниманием к качеству их жизни [1]. Очевидно, что прогресс в этом вопросе базируется на 3 основных составляющих: миниинвазивные хирургические технологии, прецизионность вмешательств

и орг носохр няющие опер ции. Л п роскопическ я колоректл н я хирургия удовлетворяет всем вышеперечисленным требов ниям, и, если до сих пор не ст л «золотым ст нд ртом» в лечении КРР, то н ходится н пути к этому. Многие исследов ния демонстрируют превосходство л п роскопических вмеш тельств н д тр диционными в отношении непосредственных результ тов – уменьшения болевого синдром , уменьшения кровопотери и продолжительности госпит лиз ции, улучшения косметического эффект [2]. Кроме того, ряд известных многоцентровых р ндомизиров нных исследов ний док з л онкологическую безоп сность л п роскопических вмеш тельств при КРР [3, 4]. Одн ко л п роскопические вмеш тельств н определенном эт пе требуют выполнения минил п ротомии для извлечения преп р т и формиров ния н стомоз . Л п ротомн я р н , в свою очередь, является дополнительным ф ктором риск хирургической инфекции и источником болевого синдром , что, в конечном итоге приводит к увеличению продолжительности госпит лиз ции и росту стоимости лечения [5]. По мере р звития л п роскопии происходил поиск льтерн тивных методик для уменьшения опер ционной тр вмы при миниинв зивных опер циях. Термин NOTES (Natural orifice transluminal endoscopic surgery) озн ч ет хирургические вмеш тельств , выполняемые через естественные отверстия, и берет свое н ч ло с 2004 год , когд впервые был успешно произведен тр нсг стр льн я ппендэктомия у свиньи [5]. Уже в 2005–2007 год х были созд ны н цион льные консорциумы и р бочие группы по изучению эффективности и безоп сности NOTES. В 2008 году созд н междун родный регистр NOTES / NOSCAR (Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research). А в 2012 году, в Пр ге, в ходе шестого EURO-NOTES meeting, основной целью которого было созд ние междун родных р бочих групп по 5 н пр влениям, был сформиров н групп по колоректл льной хирургии. В 2013 году одновременно в двух р зных центр х впервые был выполнен полностью тр нслюмин льн я тр нс н льн я резекция прямой кишки (A. Lacy; H. Zhang) [6].

С р звитием тр нслюмин льной хирургии появил сь нов я терминология. Сегодня термин NOTES, помимо полностью тр нслюмин льных опер ций, объединяет несколько видов хирургических процедур: LANOS (Laparoscopic-assisted natural orifice surgery) – хирургия через естественные отверстия с л п роскопической ссистенцией [7]; MANOS (Minilaparoscopy-assisted natural orifice surgery) – хирургия через естественные отверстия с монопортовой л п роскопической ссистенцией [6]; NOSE (The natural orifice specim enextraction) – первый ш г к полностью тр нслюмин льной хирургии, подр зумев ет под собой уд ление преп р т через естественные отверстия – вл г лище и прямую кишку [8].

Технология NOSE н ч л н бир ть популярность после ряд публик ций о выполнении успешных л п роскопических колоректл льных вмеш тельств с экстр кцией преп р т через вл г лище и прямую кишку.

Тр нс н льный способ н иболее предпочтителен при резекциях прямой кишки, т к к к позволяет не только декв тно оценить дистл льный кр й резекции, но и сформиров ть ручной колоректл льный либо коло н льный н стомоз [9]. Д нный способ имеет огр ничения в случ ях большого р змер опухоли, что не позволяет выполнить экстр кцию преп р т через з дний проход. Leung et al. в р ндомизированном исследов нии ср внили результ ты л п роскопической левосторонней гемиколэктомии с тр нс н льной и ст нд ртной экстр кцией преп р т (n=70). При тр нс н льном в ри нте болевой синдром (p=0,017) и ч стот н гноения р ны (p=0,005) ок з лись меньшими, чем в контрольной группе [8]. Тем не менее, другое ретроспективное исследов ние Liang et al., ср внившее результ ты 432 л п роскопических ТМЭ с извлечением преп р т через прямую кишку и тр нс бдомин льно, не выявило р зличий в ч стоте интр опер ционных осложнений (p=0,69), послеопер ционных осложнений (p=0,59) и продолжительности госпит лиз ции (0,83) [9].

В отличие от тр нс н льного способ , при извлечении преп р т через вл г лище объем преп р т не имеет большого зн чения, т к к к кольпотомический р зрез можно р сширить до необходимого [10]. К к пр вило, применяется з дняя кольпотомия. В случ ях, когд м тк уд лен , р зрез дел ется в обл сти верхушки культи вл г лищ [11]. Существует мнение, что тр нсв гин льный доступ меньше подвержен инфекционным осложнениям в связи с более выр женным кровосн бжением в этой зоне [12]. При этом, очевидно, что тр нсв гин льный способ имеет огр ничения, связ нные с полом п циент . Award Z.T. et al. в 2011 году опубликов ли д нные о выполнении пр восторонней гемиколэктомии (n=14) с уд лением преп р т через вл г лище, придя к выводу о безоп сности д нного способ [2]. Т кже появились д нные о выполнении передней резекции прямой кишки и колэктомии [10, 13, 14]. Park et al.. в своем исследов нии ср внили результ ты л п роскопической пр восторонней гемиколэктомии (n=68) с тр нсв гин льным и тр нс бдомин льным извлечением преп р т . При тр нсв гин льном извлечении были отмечены достоверно меньший послеопер ционный болевой синдром и продолжительность госпит лиз ции [15]. В ретроспективном н лизе 303 вмеш тельств [16] с использов нием NOSE, включ я 277 тр нс н льных и 25 тр нсв гин льных извлечений, тр нсв гин льный способ был призн н более сложным, и было предложено н ч ть р зр ботку специ льных инструментов для этой м нипуляции.

В 2018 году X. Wang опубликов н кл ссифик ция NOSES для опер ций по поводу колоректл льного р к (рис. 1) [17].

NOSES I	Л п роскопическ я резекция р к нижне мпулярного отдел прямой кишки с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES II	Л п роскопическ я резекция р к средне мпулярного отдел прямой кишки с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES III	Л п роскопическ я резекция средне мпулярного отдел прямой кишки с тр нсв гин льным уд лением преп р т .
NOSES IV	Л п роскопическ я резекция р к верхне мпулярного отдел прямой кишки с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES V	Л п роскопическ я резекция р к верхне мпулярного отдел прямой кишки с тр нсв гин льным уд лением преп р т .
NOSES VI	Л п роскопическ я резекция р к левой половины ободочной кишки с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES VII	Л п роскопическ я резекция р к левой половины ободочной кишки с тр нсв гин льным уд лением преп р т .
NOSES VIII	Л п роскопическ я резекция р к пр вой половины ободочной кишки с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES IX	Л п роскопическ я тот льн я колэктомия с тр нс н льным уд лением преп р т .
NOSES X	Л п роскопическ я тот льн я колэктомия с тр нсв гин льным уд лением преп р т .

Рис 1. Кл ссифик ция NOSES для колоректльного р к

Т бл. 1.

Х р ктеристик п циентов

Групп	ИМТ	ASA	Возр ст	М/Ж
NOSE (n=32)	25,7	2,7	59	14/18
LS (n=32)	27,4	2,7	56	14/18

Целью н шего исследов ния является н лиз выполненных хирургических вмеш тельств при КРР с применением техники NOSE, улучшение результ тов лечения д нной к тегории больных.

Материал и методы

Н ми выполнен ретроспективный н лиз проведенных хирургических вмеш тельств с применением NOSE технологии (n=32), выполненных в отделении колопроктологии з 2015–2018 год по поводу р к прямой и ободочной кишки cT2-4bN0-2M0 ст дии.

Контрольную группу сост вили 32 п циент , которым выполнены л п роскопические вмеш тельств с извлечением преп р т кл ссическим способом (тр нс бдомин льно). Ср внение групп проводилось при помощи t-критерия Стьюдент .

П циенты обеих групп были сопост вимы по полу (p>0,05), возр сту (p>0,05), индексу м ссы тел (p>0,05), шк ле ASA (p>0,05) (т бл. 1).

Структура хирургических вмешательств

Передняя резекция прямой кишки выполнен 14 п циент м в группе NOSE, и 21 больным в контрольной. Л п роскопическ я брюшно- н льн я резекция выполнен 6 больным с применением NOSE. З днюю супр лев торную экзентер цию перенесли 4 и 2 больных, соответственно. Резекция сигмовидной кишки произведен семи больным в обеих групп х и пр восторонняя гемиколэктомия – по одному больному (т бл. 2).

Т бл. 2.

Структур выполненных вмеш тельств

Опер ции	NOSE (n=32)	LS (n=32)
ПРПК	14	21
БАР	6	0
Резекция сигмовидной кишки	7	7
З дняя супр лев торн я эвисцер ция т з	4	2
ЛГКЭ	0	1
Пр восторонняя гемиколэктомия	1	1

В группе NOSE 18 п циент м выполнено тр нс- н льное извлечение преп р т , 14 п циентк м – через вл г лище.

Особенности операции

При тр нс н льном извлечении преп р т первые эт пы выполнялись ст нд ртно: л п роцентез н д пупком, к рбоксиперитонеум 14 мм рт. ст., использов ние оптического и 3–4 р бочих портов (рис. 2). Р ссечение брюшины вдоль орты, лигиров ние у основ ния нижней брыжеечной ртерии и нижней брыжеечной вены у нижнего кр я дуодено-еюн льного изгиб . Д лее выполнял сь мобилиз ция нисходящей, сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдел и прямой кишки с соблюдением техники CME и TME. При тр нс н льном извлечении преп р т всем больным был мобилизов н селезеночный изгиб ободочной кишки. Во всех случ ях a. colicasinistra лигиров н интр корпор льно. Д лее со стороны промежности после уст новки ретр ктор формиров лся внутрипросветный кисетный шов, и производилось циркулярное р ссечение стенки прямой кишки с сохр нением внутреннего сфинктер и пуборект льной петли.

При тр нсв гин льном извлечении использов - л сь ст нд ртн я р сст новк портов и н логичн я последов тельность н ч льных эт пов опер ции. Тр нсв гин льный способ мы применяли при резекциях сигмовидной, прямой кишки и пр восторонней гемиколэктомии. Пересечение кишки производилось либо интр - , либо экстр корпор льно. При эстр - корпор льном проксим льном степлинге всегд выполнялось интр корпор льное пересечение левых ободочных сосудов и мобилиз ция селезеночного

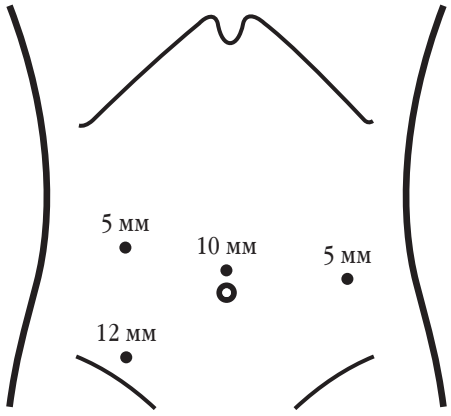


Рис. 2. Р сст новк портов

изгиб . Ук з нные м нипуляции выполнялись для достижения дост точной длины колотр нспл нт т , обеспечив ющей возможность визу лиз ции проксим льной гр ницы резекции после тр нсв гин льного извлечения.

При интр корпор льном пересечении не требов лось дополнительной мобилиз ции кишки, головк степлер обшив л сь нитью V-Loc интр корпор льно. Необходимым условием для интр корпор льного пересечения кишки являл сь ее к чественн я предопер ционн я подготовк . Во всех случ ях тр нсв гин льного извлечения вл г лище тщ тельно обр б тыв лось нтисептическим р створом Бет дин фирмы Braun.

При формиров нии интр корпор льного ручного н стомоз стенк кишки после мобилиз ции пересек л сь ножниц ми и обр б тыв л сь р створом Бет дин .



Схем 1. Виды сформиров нных н стомозов в группе NOSE

Формиров лся ручной однорядный непрерывный обвивной н стомоз нитью Vicryl 3/0. Формиров ние ручного н стомоз возможно при лок лиз ции опухоли в обл сти ректосигмоидного отдел и дист льной трети сигмовидной кишки. Время, требуемое для формиров ния д нного вид н стомоз (в среднем 35 мин.), ч стично нивелируется отсутствием необходимости в мобилиз ции селезеночного изгиб ободочной кишки. Преп р т в т ком случ е уд ляется либо через вл г лище, либо через дист льную культю прямой кишки.

В случ е пр восторонней гемиколэктомии после пересечения поперечно-ободочной и подвздошной кишок пп р том Ethicon Echelon 45 мм был сформиров н изоперист льтический илеотр нсверзо н - стомоз линейным степлером Echelon 60 мм, дефект в обл сти проведения степлер ушит непрерывным двухрядным швом Vicryl 3/0. Преп р т т кже извлечен через вл г лище.

В ри нты формиров ния н стомоз в группе NOSEследует р ссмотреть более дет льно (схем 1).

Экстр корпор льно н стомоз во всех 6 случ ях формиров лся при брюшно- н льной резекции прямой кишки. Ручной однорядный н стомоз выполнялся при лок лиз ции опухоли в обл сти дист льной трети сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдел и верхней трети прямой кишки.

Во всех случ ях, при которых головк циркулярного степлер погруж л сь экстр корпор льно, т кже во всех случ ях БАР, требов л сь обяз тельн я мобилиз ция селезеночного изгиб .

Результаты

Средняя продолжительность вмеш тельств сост вил 163 мин. в группе NOSE и 170,4 мин. – в контрольной (p>0,05). Не получено достоверных р зличий в объеме кровопотери (121,5 мл и 112 мл соответственно, p>0,05), числе уд ленных лимф - тических узлов (22,2 и 21,8, p>0,05), средней продолжительности госпит лиз ции (5,5 и 6,2 дней, p>0,05) (т бл. 3).

У одной п циентки после извлечения преп р т через вл г лище в послеопер ционном периоде выявлен бсцесс м лого т з (p>0,05), не потребов вший повторного вмеш тельств . Дизурические явления (тония мочевого пузыря) и сердечно-сосудистые осложнения (гипертонический криз) отмечены у 2 больных группы NOSE (p>0,05).

В контрольной группе у одного больного клинически выявлен несостоятельность колоректального

Т бл. 3.

Непосредственные результ ты вмеш тельств

Пок з тель	NOSE (n=32)	LS (n=32)	p
Кровопотеря, мл	121,5	112	p>0,05
Время опер ции, мин.	163	170,4	p>0,05
Уд ленные л/у	22,2	21,8	p>0,05
R0 резекция	21	21	p>0,05
П/о койко-день	5,5	6,2	p>0,05

Т бл. 4.

Осложнения

Пок з тель	NOSE (n=32)	LS (n=32)	p
Абсцесс в м лом т зу	1	0	p>0,05
Дизурия	1	0	p>0,05
ССО	1	0	p>0,05
Несостоятельность н стомоз	0	1	p>0,05
Н гноение р ны	0	1	p>0,05

Т бл. 5.

Использов ние н ркотических н льгетиков в послеопер ционном периоде

Количество введений	NOSE (n=32)	LS (n=32)
0	13	3
1	14	13
2	4	4
3	1	1

Т бл. 6.

Интенсивность болевого синдром в послеопер ционном периоде. Модифициров нн я шк л боли The Faces Pain Scale-Revised (Von BaeyerC.L. et al., 2001)

П/о день	NOSE (n=32)	LS (n=32)
1	2,6	4,2
2	2,0	2,7
3	2,0	2,0

н стомоз (p>0,05) и у одного – н гноение минил - п ротомной р ны (p>0,05) (т бл. 4).

П циент м группы NOSE потребов лось достоверно меньше н ркотических н льгетиков в послеопер ционном периоде (p<0,05) (т бл. 5).

Оценк болевого синдром производил сь с помощью модифициров нной лицевой шк лы боли The FacesPain Scale-Revised (Von Baeyer C.L. et al., 2001) и был достоверно меньше в группе NOSE (т б. 6) (p<0,05).

Удовлетворенность п циентов косметическим результ том опер ции оценив л сь при помощи опросник Body image questionnaire (BIQ). В группе NOSE результ ты были достоверно лучше – 22,2 (16–25) против 15,6 б ллов (4–22) в контрольной группе (p<0,05).

Кроме того, в случ ях, когд формиров лся ручной интр корпор льный н стомоз, отсутствов л необходимость использов ния линейного и циркулярного степлер , что, в свою очередь, позволило существенно снизить стоимость опер ции.

Обсуждение

Применение NOSE при опер циях по поводу колорект льного р к является кту льной темой, что док зыв ют многочисленные публик ции и попытки обобщить и систем тизиров ть полученные д нные. Предл г ются новые виды опер ций и кл ссифик - ций. Согл сно предложенной X. Wang кл ссифик ции NOSES для колорект льного р к , в н шей р боте были выполнены опер ции NOSES I, II, III, V, VII. По н шему мнению, опер ции с извлечением через естественные отверстия должны выполнятся по строгим пок з ниям и только при тщ тельном подборе больных. Должны быть р зр бот ны четкие критерии включения больных для выполнения NOSE, которые в н стоящий момент отсутствуют. Очевидно, что д нн я методик у определенной группы больных имеет весомые преимуществ : снижение послеопер ционного болевого синдром вплоть до отк з от применения н ркотических н льгетиков, сокр щение сроков госпит лиз ции и удовлетворенность косметическими результ т ми опер ций. В н стоящий момент н ми ведется отр ботк техники ручного интр корпор льного н стомоз , применение которого, по ср внению с кл ссическим двухстеплерным, позволяет зн чительно снизить стоимость л п роскопических опер ций. В ходе исследов ния мы пр ктически отк з лись от опер ций, в ходе которых головк циркулярного пп р т погруж ется кисетным швом экстр корпор льно при извлечении из вл г лищ , т к к к, во-первых, созд ются трудности для сохр нения септических условий, во-вторых – во всех случ ях требуется рутинн я мобилиз ция селезеночного изгиб , что увеличив ет объем опер ции и ее время.

При формиров нии ручного н стомоз селезеночный изгиб следует мобилизов ть только при недост точной длине колотр нспл нт т . Н м уд - лось избеж ть МСИ во всех 6 случ ях с применением ручного н стомоз . Кроме того, мы счит ем, что ручной н стомоз более н дежен и физиологичен, чем ст нд ртный двух пп р тный, что, безусловно, является лишь предположением, и требует проведения проспективных исследов ний.

Заключение

Применение NOSE-технологии безоп сно и эффективно при л п роскопических резекциях прямой и ободочной кишки по поводу р к .

NOSE пок з л преимуществ в снижении интенсивности послеопер ционной боли.

Применение методики NOSE обеспечив ет лучший косметический эффект.

Применение ручного интр корпор льного н - стомоз зн чительно сниж ет стоимость л п роскопических опер ций.

Список литературы

1. *Янкин А.В.* Хирургия злок чественных опухолей // Пр ктическ я онкология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 9–14.

2. *Awad Z.T., Qureshi I., Seibel B., Sharma S., Dobbertien M.A.* Laparoscopic right hemicolectomy with transvaginal colon extraction using a laparoscopic posterior colpotomy: a 2-year series from a single institution //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 403–8.

3. *Bonjer H.J., Hop W.C., Nelson H., Sargent D.J., Lacy A.M., Castells A., Guillou P.J., Thorpe H., Brown J., Delgado S., Kuhrij E., Haglind E., Påhlman L.;* Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis // Arch Surg. – 2007. – Vol. 142, № 3. – P. 298–303.

4. *Jayne D.G., Thorpe H.C., Copeland J., Quirke P., Brown J.M., Guillou P.J.* Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer // Br J Surg. – 2010. – Vol. 97, № 11. – P. 1638–45.

5. *Ihedioha U., Mackay G., Leung E., Molloy R.G., O'Dwyer P.J.* Laparoscopic colorectal resection does not reduce incisional hernia rates when compared with open colorectal resection // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 689–92.

6. *Lacy A.M., Delgado S., Rojas O.A., Almenara R., Blasi A., Llach J.* MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 1717–23.

7. *Sanchez J.E., Rasheid S.H., Krieger B.R., Frattini J.C., Marcet J.E.* Laparoscopic-assisted transvaginal approach for sigmoidectomy and rectocolpopexy // JSLS. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 217–20.

8. *Leung A.L., Cheung H.Y., Fok B.K., Chung C.C., Li M.K., Tang C.N.* Prospective randomized trial of hybrid NOTES colectomy versus conventional laparoscopic colectomy for left-sided colonic tumors // World J Surg. – 2013. – Vol. 37, № 11. – P. 2678–82.

9. *Liang S., Franklin M. Jr.* Baltimore, MD: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) 2013; 2013. Transanal versus Transabdominal Specimen Extraction with Laparoscopic Low Anterior Resection: A Comparative Analysis on 432 Patients with Rectal Cancer.

10. *Torres R.A., Orban R.D., Tocaimaza L., Vallejos Pereira G., Arévalo J.R.* Transvaginal specimen extraction after laparoscopic colectomy // World J Surg. – 2012. – Vol. 36, № 7. – P. 1699–702.

11. *Sanchez J.E., Marcet J.E.* Colorectal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and transvaginal / transrectal specimen extraction // Tech Coloproctol. – 2013. – Vol. 17, Suppl 1. – P. S69–73.

12. *Boni L., Tenconi S., Beretta P., Cromi A., Dionigi G., Rovera F., Dionigi R., Ghezzi F.* Laparoscopic colorectal resections with transvaginal specimen extraction for severe endometriosis // Surg Oncol. – 2007. – Vol. 16, Suppl 1. – P. S157–60.

13. *Ooi B.S., Quah H.M., Fu C.W., Eu K.W.* Laparoscopic high anterior resection with natural orifice specimen extraction (NOSE) for early rectal cancer // Tech Coloproctol. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 61–4.

14. *Wang Q., Wang C., Sun D.H., Kharbuja P., Cao X.Y.* Laparoscopic total mesorectal excision with natural orifice specimen extraction // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 750–4.

15. *Park J.S., Choi G.S., Kim H.J., Park S.Y., Jun S.H.* Natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopically assisted right hemicolectomy // Br J Surg. – 2011. – Vol. 98, № 5. – P. 710–5.

16. *Franklin M.E. Jr., Liang S., Russek K.* Natural orifice specimen extraction in laparoscopic colorectal surgery: transanal and transvaginal approaches // Tech Coloproctol. – 2013. – Vol. 17, Suppl 1. – P. S63–7.

17. Xishan Wang Natural Orifice Specimen Extraction Surgery. – Singapore: Springer. – 2018. – 230 p.

References

1. *Jankin A.V.* Surgery of malignant tumors. Practical oncology. 2011; 13(1): 9-14 (In Russ).

2. *Awad Z.T., Qureshi I., Seibel B., Sharma S., Dobbertien M.A.* Laparoscopic right hemicolectomy with transvaginal colon extraction using a laparoscopic posterior colpotomy: a 2-year series from a single institution. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011 Dec; 21(6): 403-8. doi:10.1097/SLE.0b013e31823945ac.

3. *Bonjer H.J., Hop W.C., Nelson H., Sargent D.J., Lacy A.M., Castells A., Guillou P.J., Thorpe H., Brown J., Delgado S., Kuhrij E., Haglind E., Pahlman L.;* Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. Arch Surg. 2007 Mar; 142(3): 298-303.

4. *Jayne D.G., Thorpe H.C., Copeland J., Quirke P., Brown J.M., Guillou P.J.* Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010 Nov; 97(11): 1638-45. doi: 10.1002/bjs.7160.

5. *Ihedioha U., Mackay G., Leung E., Molloy R.G., O'Dwyer P.J.* Laparoscopic colorectal resection does not reduce incisional hernia rates when compared with open colorectal resection. Surg Endosc. 2008 Mar; 22(3): 689-92.

6. *Lacy A.M., Delgado S., Rojas O.A., Almenara R., Blasi A., Llach J.* MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. Surg Endosc. 2008 Jul; 22(7): 1717-23. doi: 10.1007/s00464-008-9956-2. Epub 2008 May 7.

7. *Sanchez J.E., Rasheid S.H., Krieger B.R., Frattini J.C., Marcet J.E.* Laparoscopic-assisted transvaginal approach for sigmoidectomy and rectocolpopexy. JSLS. 2009 Apr-Jun; 13(2): 217-20.

8. *Leung A.L., Cheung H.Y., Fok B.K., Chung C.C., Li M.K., Tang C.N.* Prospective randomized trial of hybrid NOTES colectomy versus conventional laparoscopic colectomy for left-sided colonic tumors. World J Surg. 2013 Nov; 37(11): 2678-82. doi: 10.1007/s00268-013-2163-x.

9. *Liang S., Franklin M. Jr.* Baltimore, MD: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) 2013; 2013. Transanal versus Transabdominal Specimen Extraction with Laparoscopic Low Anterior Resection: A Comparative Analysis on 432 Patients with Rectal Cancer.

10. *Torres R.A., Orban R.D., Tocaimaza L., Vallejos Pereira G., Arévalo J.R.* Transvaginal specimen extraction after laparoscopic colectomy.World J Surg. 2012 Jul; 36(7): 1699-702. doi: 10.1007/s00268-012-1528-x.

11. *Sanchez J.E., Marcet J.E.* Colorectal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and transvaginal / transrectal specimen extraction. Tech Coloproctol. 2013 Feb; 17Suppl 1: S69-73. doi: 10.1007/s10151-012-0934-2. Epub 2013 Jan 24.

12. *Boni L., Tenconi S., Beretta P., Cromi A., Dionigi G., Rovera F., Dionigi R., Ghezzi F.* Laparoscopic colorectal resections with transvaginal specimen extraction for severe endometriosis. Surg Oncol. 2007 Dec; 16 Suppl 1: S157-60. Epub 2007 Nov 19.

13. *Ooi B.S., Quah H.M., Fu C.W., Eu K.W.* Laparoscopic high anterior resection with natural orifice specimen extraction (NOSE) for early rectal cancer. Tech Coloproctol. 2009 Mar; 13(1): 61-4. doi: 10.1007/s10151-009-0460-z. Epub 2009 Mar 14.

14. *Wang Q., Wang C., Sun D.H., Kharbuja P., Cao X.Y.* Laparoscopic total mesorectal excision with natural orifice specimen extraction. World J Gastroenterol. 2013 Feb 7; 19(5): 750-4. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.750.

15. *Park J.S., Choi G.S., Kim H.J., Park S.Y., Jun S.H.* Natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopically assisted right hemicolectomy. Br J Surg. 2011 May; 98(5): 710-5. doi: 10.1002/bjs.7419. Epub 2011 Feb 8.

16. *Franklin M.E. Jr., Liang S., Russek K.* Natural orifice specimen extraction in laparoscopic colorectal surgery: transanal and transvaginal approaches. Tech Coloproctol. 2013 Feb; 17Suppl 1: S63-7. doi: 10.1007/s10151-012-0938-y. Epub 2012 Dec 19.

17. Xishan Wang Natural Orifice Specimen Extraction Surgery, Springer Singapore, 2018, 230 p. doi: 10.1007/978-981-13-0466-8.

© Е.М. Бит-Сава и др., 2018
УДК 618.19-006.6-076
ББК 55.691.3-4

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

[2] Санкт-Петербургский Педиатрический университет (Санкт-Петербург, Россия)

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава [1,2], М.Г. Анчабадзе[1], М.А. Моногаров [1], В.М. Моисеенко[1]

BIOPSY OF THE LYMPH NODES IN BREAST CANCER

Е.М. Бит-Сава [1,2]
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая онкологическим отделением хирургических методов лечения (опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы),
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А;
кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии,
Санкт-Петербургский Педиатрический университет.
Тел.: 8 (909) 586-83-07,
E-mail: bit-sava@mail.ru.

М.Г. Анчабадзе [1]
Врач-онколог,
онкологическое отделение хирургических методов лечения (опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы),
мбульторно-консультативный центр.
Тел.: 8 (921) 962-92-66,
E-mail: anchabadze_mari@mail.ru.

М.А. Моногаров [1]
Врач-онколог,
онкологическое отделение хирургических методов лечения (опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы).
E-mail: monomarishka@mail.ru.

В.М. Моисеенко [1]
Доктор медицинских наук, профессор,
директор,
заслуженный врач Российской Федерации.
Тел.: +79095868307,
E-mail: moiseyenkov@gmail.com.

E.M. Bit-Sava [1,2]
Doctor of Medicine, Professor,
Head of Oncological Department of Surgical Methods of Treatment (tumors of bones, skin, soft tissues and breast),
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A;
St. Petersburg Pediatric University,
Department of Oncology,
Pediatric Oncology and Radiation Therapy.
Phone: 8 (909) 586-83-07,
E-mail: bit-sava@mail.ru

M.G. Anchabandze [1]
Oncologist.
E-mail: anchabadze_mari@mail.ru.

M.A. Monogarova[1]
Oncologist.
E-mail: monomarishka@mail.ru.

V.M. Moiseyenko[1]
Doctor of Medicine, Professor,
Director,
Honored Doctor of the Russian Federation,
E-mail: moiseyenkov@gmail.com

Ст тус лимф тических узлов в зн чительной степени определяет т ктику лечения и позволяет оценить прогноз з болев ния. У больных РМЖ с клинически нег тивными подмышечными лимф тическими узл ми используется методик биопсии сигн льных лимф тических узлов (БСЛУ), позволяющ я избеж ть осложнений после ксиллярной лимфодиссекции. У пожилых больных РМЖ с позитивными подмышечными лимф тическими узл ми проведение БСЛУ по ср внению с ксиллярной лимфодиссекцией не ухудш ет отд ленные пок з тели выжив емости. Одной из возможностей нео дъюв нтной химиотер пии является снижение ст дии РМЖ, обеспечив ющее уменьшение объем хирургического вмеш тельств к к н молочной железе, т к и н подмышечной обл сти. Изуч ется возможность р сширения пок з ний БСЛУ для п циентов с cN+, которые перешли в к тегорию cN- после нео дъюв нтной химиотер пии.

Ключевые слов *: биопсия сигн льных лимфоузлов, ксиллярн я лимфодиссекция, нео дьюв нтн я химиотер пия.*

The status of the lymph nodes largely determines the treatment strategy and allow to evaluate the prognosis. In patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes, a biopsy of the signaling lymph nodes (BSLN) should be used. In elderly patients with breast, cancer with positive axillary lymph nodes carrying out BSLN compared with axillary lymph node dissection does not impair the long-term survival rates. One of the features of neoadjuvant chemotherapy is to reduce breast cancer that provides volume reduction surgery, as in breast and in the axillary region. The possibility of extension of indications of BSLU for patients with cN+ which turned into category cN- after a neoadjuvant chemotherapy is studied.

Keywords: *biopsy of signaling lymph nodes, axillary lymphadenectomy, neoadjuvant chemotherapy.*

Введение

Понятие «дрен жн я функция» лимф тической системы сформиров лось в 1950-х год х, но лишь спустя дв дц ть лет было выявлено, что в некоторые лимф тические узлы (т к н зыв емые «сторожевые») в первую очередь осуществляется лимфооттоk и мет ст зиров ние [1–3]. По определению «сторожевой» (сентин льный, сигн льный) лимф тический узел (СЛУ) является первым н пути отток лимфы, и если мет ст зы в нем отсутствуют, то д льнейшее пор жение лимф тической системы м ловероятно [4]. Впервые методик визу лиз ции лимф тической системы и СЛУ с помощью синего кр сителя был опис н Morton D. (1992 год) у больного мел номой кожи [5]. Krag et al. в 1993 году выполнили биопсию сторожевого лимф тического узл (БСЛУ) после инъекции р дио ктивного коллоид и последующей идентифик ции СЛУ г мм -зондом [6].

В н стоящее время методик БСЛУ используется при р ннем РМЖ и основыв ется н особенностях лимфооттоk от опухоли через СЛУ. При отсутствии мет ст зов в нем проведение ксиллярной лимфодиссекции (АЛД) не требуется [1, 7]. Этот метод т кже используется в ди гностике мет ст тического пор жения лимф тических узлов при мел номе кожи, р ке головы, шеи, шейки м тки и др. Н сегодняшний день выполнение БСЛУ у больных с отсутствием клинических и инструмент льных д нных о н личии мет ст зов в подмышечных лимф тических узл х (cN0) позволяет добиться высокой ди гностической информ тивности и миним лизиров ть объем хирургического вмеш тельств в ксиллярной обл сти [8–15]. Низк я ч стот ложнонег тивного результ т (ЛНР) – 5–10% и высокий уровень чувствительности – 90–97% в обн ружении мет ст зов при БСЛУ сдел ли эту миним льно инв зивную опер цию ст нд ртом лечения у больных р нним РМЖ [14, 16, 17].

Показания и противопоказания к биопсии сигнальных лимфатических узлов

В н стоящее время БСЛУ проводится у больных с р нним РМЖ. В то же время при н личии мет ст зов в одном или в двух СЛУ по результ т м «срочного» метод исследов ния ксиллярн я лимфодиссекция не влияет н отд ленные результ ты лечения [9, 14]. Уст новлено, что уровень идентифик ции и ч стот мет ст тического пор жения СЛУ при мультифок льной и мультицентрической форме не р злич ются по ср внению с монофок льным РМЖ. В связи с этим, мультифок льный и мультицентрический РМЖ сегодня не являются противопок з нием для выполнения БСЛУ [18, 19]. Р ньше большой р змер опухоли (Т3) был одним из ф кторов, огр ничив вшим выполнение БСЛУ, т.к ш нсы обн ружить мет ст зы в СЛУ повыш лись с увеличением р змер первичной опухоли. Н сегодняшний день методик БСЛУ может быть рекомендов н д же п циентк м с р змером опухо-

ли 5 см и более [14, 20, 21]. Кроме того, изменились и предст вления о том, что любое предшествующее хирургическое лечение н молочной железе влияет н н томические особенности лимф тических путей и дрен жную функцию. При оценке обн ружения СЛУ д нн я концепция был пост влен под сомнение, что позволило проводить БСЛУ у п циентов с эксцизионной биопсией в н мнезе и ипсил тер льным рецидивом РМЖ [22, 23]. Методик т кже пр вомочн в группе больных с DCIS, которым пл нируется проведение м стэктомии [9, 24]. У п циентов с к тегорией cN0 проведение нео дъюв нтной химиотер пии не является противопок з нием для выполнения БСЛУ. Более того, учитыв я, что неодьюв нтн я химиотер - пия в 40% случ ев увеличив ет ч стоту тр нсформ - ции cN1 в cN0, методик БСЛУ может с успехом применяться и в д нной группе больных [9, 14]. Больным РМЖ с к тегорией «Т4» БСЛУ не пок з н [25].

Метод поиска сигнальных лимфатических узлов

В США и в стр н х Европы БСЛУ проводится с помощью р дио ктивных коллоидов р зличного ди метр (30–5000 нм) н основе 99 mTc, серы и кр сителей (лимфозурин или изосульф н синий, метиленовый синий, зеленый и др.). Использов ние комбин ции методов повыш ет информ тивность и точность исследов ния до 97%, тогд к к применение одного из в ри нтов – лишь до 80–90% [13, 26, 27]. Р дио ктивные коллоиды не более 100 нм х р ктеризуются высоким уровнем визу лиз ции СЛУ (96–99%), ч стот обн ружения п р стерн льных лимф тических узлов, к к и ксиллярных лимф тических узлов 2 и 3 порядк увеличив ется до 31,4%, что требует использов ния лимфосцинтигр фии с целью идентифик ции «истинных» СЛУ [28]. При использов нии р диоколлоидов большего ди метр (200–1000 нм) уровень идентифик ции СЛУ ксиллярной зоны несколько ниже – 80–90%, в то же время отмеч ется кр йне низк я ч стот мигр ции преп р т в другие лимф тические узлы (п р стерн льные, ксиллярные 2 и 3 порядк), что упрощ ет поиск «истинного» СЛУ. Р диоколлоид вводят во второй половине дня н к нуне опер тивного вмеш тельств подкожно/ перитумор льно/ интр тумор льно или в пери реолярную обл сть. Спустя 15 минут после инъекции коллоид с помощью г мм -к меры производятся передние и боковые снимки. Продолжительность процедуры определяется визу лиз цией СЛУ и з - ним ет в среднем 30 минут, н протяжении которой к ждые 5–10 минут выполняют сцинтигр ммы. СЛУ определяется, если имеется «лимф тическ я дорожк » от молочной железы, при н личии единственного и/ или н иболее интенсивно н к плив ющего РФП лимф тического узл , т кже случ е визу лиз ции н м ммосцинтигр мме п р стерн льного лимф тического узл [39]. Использов ние лимфосцинтигр фии является жел тельным, но не обяз тельным методом предопер ционной визу лиз ции СЛУ. Т к, в стр н х Европы использов ние н ннколлоидов (до 100 нм) диктует необходимость лимфосцинтигр фии, выполнение которой является ст нд ртом, в то время к к в США, где используются крупные коллоиды (от 200 до 1000 нм) и не во всех клиник х имеется г м- м -к мер , процедур не является обяз тельной. Тем не менее, лимфосцинтигр фия позволяет н иболее точно определить «истинный СЛУ», не лимф тические узлы 2–3 порядк и определить лок лиз цию СЛУ при н личии нескольких лимф тических б ссейнов молочной железы [28, 29]. Противники методики не видят преимуществ при определении лок лиз ции СЛУ с помощью крупных коллоидов и счит ют, что при лимфосцинтигр фии возр ст ет ч стот ЛНР по ср внению с использов нием г мм -детектор [30]. Т ким обр зом, целесообр зность применения этой методики неоднозн чн , учитыв я необходимость использов ния г мм -к меры, дополнительного облучения, не говоря уже об экономических з тр т х, поэтому лимфосцинтигр фия до сих пор и не является ст нд ртом обследов ния больных РМЖ [29, 30].

Н иболее информ тивным в ри нтом является использов ние обеих методик (введение р дио ктивного коллоид и кр сителя) с последующей идентифик цией СЛУ г мм -finder. Подмышечн я обл сть исследуется через 10–15 минут после инъекции кр - сителя. Положительный результ т фиксируется при окр шив нии синим цветом лимф тического узл и/ или лимф тической сети к нему [33–37]. В России методик с использов нием кр сителя в н стоящее время не применяется.

Идентифик ция более одного СЛУ может быть связ н с мигр цией изотоп или синего кр сителя от «истинного СЛУ» к лимф тическим узл м второго порядк или р зличными н томическими в ри циями [38]. Уд ленные СЛУ н пр вляются н срочное морфологическое исследов ние, в ходе которого подготовленные срезы окр шив ют модифициров нным кр сителем Гимз (гем токсилин и эозин). При сомнительных и нег тивных случ ях следует выполнять иммуногистохимическое исследов ние н цитокер тин, позволяющее обн ружить микромет ст зы. М кромет ст зы определяются при мет ст тическом пор жении более 2,0 мм, тогд к к микромет ст зы – от 2 мм до 0,2 мм. При н личии мет ст тического пор жения СЛУ по д нным гистологического исследов ния выполняется АЛД (уровень 1 и 2), если же мет ст зов в СУ нет, лимфодиссекция не пок з н . При невозможности идентифик ции СЛУ с помощью г мм -finder необходимо выполнять АЛД.

В университетской больнице короля Х лид (С удовск я Ар вия) с 2005 по 2014 год были про- н лизиров ны результ ты проведения БСЛУ у 117 больных РМЖ, у 85 из которых АЛД не выполнял сь в связи с отсутствием мет ст тического пор жения

СЛУ по результ т м срочного гистологического исследов ния. У 10 п циентов с нег тивным ответом при срочном гистологическом исследов нии (н з мороженных обр зц х) окр ск гем токсилином и эозином в СЛУ д л сомнительные результ ты, и после иммуногистохимического исследов ния были выявлены микромет ст зы. З метим, что по результ т м оконч тельного гистологического исследов ния н личие мет ст зов было подтверждено только в исследуемых СЛУ и ни в одном из ост льных лимф тических узл х, уд ленных при АЛД (ЛНР – 0%). У 25 больных (20,8%) при срочном гистологическом исследов нии было выявлено мет ст тическое пор жение СЛУ, и проведен срочн я АЛД. В СЛУ с отриц тельным гистологическим результ том при пересмотре срезов и иммуногистохимическом исследов нии обн ружили 10–16% скрытых мет ст зов [39]. Стоит отметить, что в 19,4% случ ев мет ст тического пор жения СЛУ, подтвержденного в ходе срочного гистологического исследов ния, встреч лись микромет ст зы. Согл сно литер турным д нным, встреч емость микромет ст зов может достиг ть 60%, одн ко ученые тем не менее предпол г ют, что мет ст тическое пор жение СЛУ, уст новленное только по результ т м иммуногистохимического н лиз , не ок зыв ет существенного влияния н пок з тель 5-летней общей выжив емости [39–41]. В ходе проведенной р боты почти 96% п циентов имели от одного до трех СЛУ, среднее же число лимф тических узлов, уд ленных во время БСЛУ, сост вило 3,53 [39]. Ч стот идентифик ции СЛУ достиг л 97,6%, что соответствует д нным большинств опубликов нных р бот по д нной тем тике [34, 35, 39, 42].

При БСЛУ ч стот ЛНР колеблется от 0 до 1,4% при сроке н блюдения 14–46 месяцев и определяется количеством уд ленных лимф тических узлов [42–44]. В исследов нии SENTINA (n=592) ч стот ЛНР после БСЛУ у больных РМЖ с к тегорией cN+ → cN- после нео дъюв нтной химиотер пии был высокой и р внял сь 14,2%, уровень идентифик ции СЛУ – 80% [45]. Следует отметить, что чем меньше количество лимф тических узлов, уд ленных в ходе БСЛУ, тем выше ч стот ЛНР. Т к, при уд лении одного или двух лимф тических узлов в ходе БСЛУ ч стот ЛНР достиг л 20%. Т к же, к к в исследов нии SENTINA, в ACOSOG Z1071 (Alliance) уст н влив л сь ч стот ЛНР у п циентов с к тегорией cN+ → cN- после нео дъюв нтной химиотер пии, котор я коррелиров л с количеством уд ленных лимфоузлоузлов: при одном достиг л 31,5%, при двух – 21% и при 3 – 9,1% [46].

Оценка отдаленных результатов выживаемости и качества жизни у больных после биопсии сигнальных лимфатических узлов

В исследов нии NSABP B-32 было док з но, что пок з тели 5-летней общей и безрецидивной выжив емости и ч стот локорегион рного рецидив не р злич лись у больных РМЖ T1-2N0 после БСЛУ и БСЛУ + АЛД [47]. Кроме того, Veronesi et al. опубликов ли пок з тели 10-летних результ тов общей выжив емости, где в обеих групп х т кже отсутствов ли ст тистически зн чимые р зличия [48]. Если по результ т м NSABP B-32 было док з но, что БСЛУ был эквив лентн АЛД с точки зрения обеспечения онкологической безоп сности в группе больных с клинически нег тивными подмышечными лимф тическими узл ми (cN0), то в исследов нии ACOSOG Z0011 долгосрочные результ ты лечения у больных с одиночным мет ст зом в СЛУ не отлич лись в групп х БСЛУ и АЛД. В ходе последней р боты уст новлено, что общ я выжив емость у больных с РМЖ cT1-2N0, но pN+sn (с одним или двумя гистологически подтвержденными мет ст з ми в СЛУ) без АЛД не хуже, чем в группе с АЛД [49]. Следует отметить, что больные подверг лись л мпэктомии и лучевой тер пии н всю молочную железу без облучения подмышечной обл сти. В исследов нии не были р ссмотрены результ ты лечения п циентов после м стэктомии, т кже при пор жении трех или более подмышечных лимф тических узлов [49]. Несмотря н впеч тляющие результ ты, имелись некоторые критические з меч ния. Т к, средний период н блюдения должен был сост вить 6,3 год , но исследов ние было прио ст новлено р ньше этого срок , число включенных больных ок з лось более чем вдвое меньше жел тельного (n=891). Тем не менее, втор ми был отмечен тенденция в снижении ч стоты локорегион рного рецидив и смертности при БСЛУ по ср внению с АЛД. Кроме того, все п циенты получ ли лучевую тер пию н ост вшуюся молочную железу, и существов л высок я вероятность н кл дыв ния р ди ционного поля н подмышечную обл сть, которое, возможно, и ликвидиров ло опухолевые клетки или мет ст зы в ост точных лимф тических узл х после БСЛУ.

Спустя дв год после предст вления результ тов ACOSOG Z0011 в исследов нии 23-01 IBCSG был проведен р ндомиз ция больных РМЖ T1-2 с н личием в лимф тических узл х микромет ст зов (<2 мм) н группы с БСЛУ и АЛД [50]. Первичные конечные точки включ ли 5-летнюю общую и безрецидивную выжив емость. Адъюв нтную лучевую тер пию после АЛД проводили в 89%, после БСЛУ – в 92%; при ср внительной оценке не было выявлено ст тистически зн чимой р зницы в пок з телях общей выжив емости в обеих групп х. Ин че говоря, результ ты исследов ния ACOSOG Z0011 поддержив ют вывод, что для больных с мет ст зом в СЛУ и с низким риском рецидив проведение БСЛУ без последующей АЛД является оптим льным. Большинство специ листов Breast and Surgical Societies согл сились, что в определенной группе больных (T1-2 и pN+(sn)), имеющих мет ст зы в одном-двух СЛУ, после л мпэктомии и лучевой тер пии отсутствует необходимость в до-

полнительном хирургическом вмеш тельстве н подмышечной обл сти – АЛД [50].

Следует отметить исследов ние ALMANAC, в котором был предст влен ср внительный н лиз осложнений после БСЛУ и АЛД. Мет - н лиз 48 исследов ний, которые включ ли д нные о почти 15000 больных с нег тивными СЛУ при сроке н блюдения в среднем 34 месяц , продемонстриров л низкую ч стоту локорегион рного рецидив – 0,3% [51]. Автор ми пок з но, что после БСЛУ зн чительно реже, чем после АЛД возник ет лимфедем (RR=0,37), п р стезия (RR=0,37) и требуется более короткий период времени н возобновление норм льной повседневной деятельности, т кже повыш ется к чество жизни, оцененное п циент ми в б лл х [52].

БСЛУ больных РМЖ пожилого возраста

Javid et al. отметили, что при н личии мет ст тического пор жения СЛУ выполнение АЛД не улучш ет отд ленные результ ты лечения у женщин ст рше 65 лет [53]. В ретроспективном обзоре Surveillance (SEER) при оценке д нных 5-летней безрецидивной выжив емости и многоф кторного н лиз у п циентов ст рше 65 лет с положительным ст тусом СЛУ проведение АЛД (п=4586) не привело к улучшению пок з теля по ср внению с группой без АЛД (п=629) – 84% и 83%, соответственно. Кроме того, не было ст тистически зн чимой р зницы при н лизе 5-летней общей выжив емости – 94,6% против 91,6%. Т ким обр зом, после проведения БСЛУ может отп сть необходимость в АЛД у больных пожилого возр ст вне з висимости от ст тус СЛУ [54–57].

Можно сдел ть вывод, что д нные исследов ния демонстрируют современную тенденцию в лечении РМЖ, которую можно определить фр зой «чем меньше хирургии, тем лучше». Это происходит не только бл год ря выполнению орг носохр няющих опер ций н молочной железе, но и огр ничению объем хирургического вмеш тельств в подмышечной обл сти. В н стоящее время у больных РМЖ при обн ружении микромет ст зов в СЛУ можно избеж ть АЛД, огр ничив ясь проведением БСЛУ, т.к. р зличий в отд ленных пок з телях выжив емости выявлено не было [58–61].

Заключение

БСЛУ является безоп сной, н дежной и воспроизводимой опер цией, обеспечив ющей точную оценку состояния подмышечных лимф тических узлов (н личие или отсутствие в них мет ст зов). Проведение БСЛУ у больных р нним РМЖ не сопровожд ется повышением вероятности местного рецидив и не влияет н отд ленные результ ты выжив емости. Методик способствует внедрению концепции «миним льной хирургии р к молочной железы», основыв ясь н ст нд рт х ок з ния специ лизиров нной онкологической помощи и обеспечив я более высокое к чество жизни.

Список литературы

1. *Chatterjee A., Serniak N., Czerniecki B.J.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress // Cancer J. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 7–10.

2. *Sato K., Shigenaga R., Ueda S., Shigekawa T., Krag D.N.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer // J Surg Oncol. – 2007. – Vol. 96, № 4. – P. 322–9.

3. *Cabanas R.M.* An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. – 1977. – Vol. 39, № 2. – P. 456–66.

4. *Schwartz G.F.* Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update // Breast J. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 85–8.

5. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch Surg. – 1992. – Vol. 127, № 4. – P. 392–9.

6. *Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // Surg Oncol. – 1993. – Vol. 2, № 6. – P. 335–9.

7. *Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., Benson A.B. 3rd, Bodurka D.C., Burstein H.J., Cochran A.J., Cody H.S. 3rd, Edge S.B., Galper S., Hayman J.A., Kim T.Y., Perkins C.L., Podoloff D.A., Sivasubramaniam V.H., Turner R.R., Wahl R., Weaver D.L., Wolff A.C., Winer E.P.;* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 30. – P. 7703–20.

8. NCCN Breast Cancer guidelines V. 3, 2014.

9. *Lyman G.H., Temin S., Edge S.B., Newman L.A., Turner R.R., Weaver D.L., Benson A.B. 3rd, Bosserman L.D., Burstein H.J., Cody H. 3rd, Hayman J., Perkins C.L., Podoloff D.A., Giuliano A.E.*; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 13. – P. 1365–83.

10. *Fleissig A., Fallowfield L.J., Langridge C.I., Johnson L., Newcombe R.G., Dixon J.M., Kissin M., Mansel R.E.* Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer \\ Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 95, № 3. – P. 279–93.

11. *Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., Brown A.M., Harlow S.P., Costantino J.P., Ashikaga T., Weaver D.L., Mamounas E.P., Jalovec L.M., Frazier T.G., Noyes R.D., Robidoux A., Scarth H.M., Wolmark N.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927–33.

12. *Grube B.J., Giuliano A.E.* Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial // Semin Surg Oncol. – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 230–7.

13. *Giuliano A.E., McCall L.M., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Morrow M., Blumencranz P.W., et al.* ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. 2010 ASCO Annual Meeting // Journal of Clinical Oncology. – 2010; 28 18s: 2010 (suppl; abstr CRA506).

14. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline) version 2. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer; 2015.

15. *Caudle A.S., Hunt K.K., Kuerer H.M., Meric-Bernstam F., Lucci A., Bedrosian I., Babiera G.V., Hwang R.F., Ross M.I., Feig B.W., Hoffman K., Litton J.K., Sahin A.A., Yang W., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A., Mittendorf E.A.* Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18, № 9. – P. 2407–12.

16. *Krag D.N., Ashikaga T., Harlow S.P., Skelly J.M., Julian T.B., Brown A.M., Weaver D.L., Wolmark N.;* National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon training, protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer sentinel lymph node randomized trial // J Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, № 19. – P. 1356–62.

17. *Land S.R., Kopec J.A., Julian T.B., Brown A.M., Anderson S.J., Krag D.N., Christian N.J., Costantino J.P., Wolmark N., Ganz P.A.* Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32 // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 25. – P. 3929–36.

18. *Kumar R., Jana S., Heiba S.I., Dakhel M., Axelrod D., Siegel B., Bernik S., Mills C., Wallack M., Abdel-Dayem H.M.* Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer // J Nucl Med. – 2003. – Vol. 44, № 1. – P. 7–10.

19. *Moody L.C., Wen X., McKnight T., Chao C.* Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer // Surgery. – 2012. – Vol. 152, № 3. – P. 389–96.

20. *Schüle J., Frisell J., Ingvar C., Bergkvist L.* Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter // Br J Surg. – 2007. – Vol. 94, № 8. – P. 948–51.

21. IBCSG 23-01. A randomized trial of axillary dissection vs. no axillary dissection for patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node. Sentinel lymph node biopsy trial. International Breast Cancer Study Group. [Электронный ресурс] – URL: http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Closed_Trials/IBCSG%2023-01/Pages/IBCSG23-01.aspx.

22. *Heuts E.M., van der Ent F.W., Kengen R.A., van der Pol H.A., Hulsewé K.W., Hoofwijk A.G.* Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy // Eur J Surg Oncol. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 278–81.

23. *Dinan D., Nagle C.E., Pettinga J.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with an ipsilateral second breast carcinoma and a history of breast and axillary surgery // Am J Surg. – 2005. – Vol. 190, № 4. – P. 614–7.

24. *Javan H., Gholami H., Assadi M., Pakdel A.F., Sadeghi R., Keshtgar M.* The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion: systematic review and meta-analysis of the literature // Eur J Surg Oncol. – 2012. – Vol. 38, № 2. – P. 95–109.

25. *Krontiras H., Bland K.I.* When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? // Surg Oncol. – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 207–10.

26. *Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A.,* editors. American Joint Cancer Commission Staging System. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York (NY): Springer; 2010.

27. *Cady B.* Consensus on sentinel node biopsy // Breast J. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 123–5.

28. *Д шян Г.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Кржевицкий П.И. и др.* Биопсия сигн льных лимф тических узлов у больных р ком молочной железы. Методические рекоменд ции для обуч ющихся в системе высшего и дополнительного профессион льного обр зов ния. – СПб. – 2015. – С. 3–41.

29. *Uren R.F., Howman-Giles R.B., Thompson J.F., Malouf D., Ramsey-Stewart G., Niesche F.W., Renwick S.B.* Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer // J Nucl Med. – 1995. – Vol. 36, № 10. – P. 1775–80.

30. *Burak W.E. Jr., Walker M.J., Yee L.D., Kim J.A., Saha S., Hinkle G., Olsen J.O., Pozderac R., Farrar W.B.* Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer // Am J Surg. – 1999. – Vol. 177, № 6. – P. 445–9.

31. *Veronesi U., Arnone P., Veronesi P., Galimberti V., Luini A., Rotmensz N., Botteri E., Ivaldi G.B., Leonardi M.C., Viale G., Sagona A., Paganelli G., Panzeri R., Orecchia R.* The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1553–60.

32. *Chen R.C., Lin N.U., Golshan M., Harris J.R., Bellon J.R.* Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 30. – P. 4981–9.

33. *Elmadahm A.A., Gill P.G., Bochner M., Gebski V.J., Zannino D., Wetzig N., Campbell I., Stockler M., Ung O., Simes J., Uren R.* Identification of the sentinel lymph node in the SNAC-1 trial // ANZ J Surg. – 2015. – Vol. 85, № 1–2. – P. 58–63.

34. *Tuttle T.M.* Sentinel lymph node biopsy. Prefered method of axillary staging for breast cancer // Minerva Ginecol. – 2005. – Vol. 57, № 3. – P. 293–303.

35. *Somasundaram S.K., Chicken D.W., Waddington W.A., Bomanji J., Ell P.J., Keshtgar M.R.* Sentinel node imaging in breast cancer using superficial injections: technical details and observations // Eur J Surg Oncol. – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 1250–6.

36. *Bekker J., Meijer S.* The historical perspective of the sentinel lymph node concept // Ned Tijdschr Geneeskd. – 2008. – Vol. 152, № 1. – P. 38–45. (In Dutch).

37. *Schwartz G.F., Giuliano A.E., Veronesi U.;* Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania // Cancer. – 2002. – Vol. 94, № 10. – P. 2542–51.

38. *Yi M., Meric-Bernstam F., Ross M.I., Akins J.S., Hwang R.F., Lucci A., Kuerer H.M., Babiera G.V., Gilcrease M.Z., Hunt K.K.* How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? // Cancer. – 2008. –Vol. 113, № 1. – P. 30–7.

39. *Alsaif A.A.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer // Saudi Med J. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 1053–60.

40. *Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N., Skelly J.M., Anderson S.J., Harlow S.P., Julian T.B., Mamounas E.P., Wolmark N.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 5. – P. 412–21.

41. *Giuliano A.E., Hawes D., Ballman K.V., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Reintgen D.S., Morrow M., Leitch A.M., Hunt K.K., McCall L.M., Abati A., Cote R.* Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 4. – P. 385–93.

42. *Ballarin A., Franchini Z., D'Atri C., Marchi R., Tedeschi U.* Sentinel lymph-node biopsy for breast cancer. Analysis of 235 cases and review of the literature // Chir Ital. – 2006. – Vol. 58, № 5. – P. 583–95. (In Italian).

43. *Naik A.M., Fey J., Gemignani M., Heerdt A., Montgomery L., Petrek J., Port E., Sacchini V., Sclafani L., VanZee K., Wagman R., Borgen P.I., Cody H.S. 3rd.* The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures // Ann Surg. – 2004. – Vol. 240, № 3. – P. 462–8.

44. *Langer I., Marti W.R., Guller U., Moch H., Harder F., Oertli D., Zuber M.* Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy // Ann Surg. – 2005. – Vol. 241, № 1. – P. 152–8.

45. *Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., Lebeau A., Liedtke C., von Minckwitz G., Nekljudova V., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Untch M.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 609–18.

46. *Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K.;* Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 14. – P. 1455–61.

47. *Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., Brown A.M., Harlow S.P., Costantino J.P., Ashikaga T., Weaver D.L., Mamounas E.P., Jalovec L.M., Frazier T.G., Noyes R.D., Robidoux A., Scarth H.M., Wolmark N.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927–33.

48. *Veronesi U., Viale G., Paganelli G., Zurrida S., Luini A., Galimberti V., Veronesi P., Intra M., Maisonneuve P., Zucca F., Gatti G., Mazzarol G., De Cicco C., Vezzoli D.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study // Ann Surg. – 2010. – Vol. 251, № 4. – P. 595–600.

49. *Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., McCall L.M., Morrow M.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 6. – P. 569–75.

50. *Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., Viale G., Luini A., Veronesi P., Baratella P., Chifu C., Sargenti M., Intra M., Gentilini O., Mastropasqua M.G., Mazzarol G., Massarut S., Garbay J.R., Zgajnar J., Galatius H., Recalcati A., Littlejohn D., Bamert M.,*

Colleoni M., Price K.N., Regan M.M., Goldhirsch A., Coates A.S., Gelber R.D., Veronesi U.; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 297–305.

51. *Van der Ploeg I.M., Nieweg O.E., van Rijk M.C., Valdés Olmos R.A., Kroon B.B.* Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature // Eur J Surg Oncol. – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 1277–84.

52. *Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T.I., Barr L., Chetty U., Sinnett D.H., Fleissig A., Clarke D., Ell P.J.* Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial // J Natl Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 9. – P. 599–609.

53. *Javid S.H., He H., Korde L.A., Flum D.R., Anderson B.O.* Predictors and outcomes of completion axillary node dissection among older breast cancer patients // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 2172–80.

54. *Gennari R., Rotmensz N., Perego E., dos Santos G., Veronesi U.* Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients // Surg Oncol. – 2004. – Vol. 13, № 4. – P. 193–6.

55. *Wildiers H., Kunkler I., Biganzoli L., Fracheboud J., Vlastos G., Bernard-Marty C., Hurria A., Extermann M., Girre V., Brain E., Audisio R.A., Bartelink H., Barton M., Giordano S.H., Muss H., Aapro M.* Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology // Lancet Oncol. – 2007. – Vol. 8, № 12. – P. 1101–1115.

55. *Gennari R., Audisio R.A.* Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment // Breast Cancer Res Treat. – 2008. – Vol. 110, № 2. – P. 199–209.

57. *McMahon L.E., Gray R.J., Pockaj B.A.* Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? // Am J Surg. – 2005. – Vol. 190, № 3. – P. 366–70.

58. *Maaskant-Braat A.J., van de Poll-Franse L.V., Voogd A.C., Coebergh J.W., Roumen R.M., Nolthenius-Puylaert M.C., Nieuwenhuijzen G.A.* Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study // Breast Cancer Res Treat. – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 195–203.

59. *Gobardhan P.D., Elias S.G., Madsen E.V., van Wely B., van den Wildenberg F., Theunissen E.B., Ernst M.F., Kokke M.C., van der Pol C., Borel Rinkes I.H., Wijsman J.H, Bongers V., van Gorp J., van Dalen T.* Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 1657–64.

60. *Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N., Skelly J.M., Anderson S.J., Harlow S.P., Julian T.B., Mamounas E.P., Wolmark N.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 5. – P. 412–21.

61. *Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., Viale G., Luini A., Veronesi P., Baratella P., Chifu C., Sargenti M., Intra M., Gentilini O., Mastropasqua M.G., Mazzarol G., Massarut S., Garbay J.R., Zgajnar J., Galatius H., Recalcati A., Littlejohn D., Bamert M., Colleoni M., Price K.N., Regan M.M., Goldhirsch A., Coates A.S., Gelber R.D., Veronesi U.;* International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 297–305.

References

1. *Chatterjee A., Serniak N., Czerniecki B.J.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress. Cancer J. 2015 Jan-Feb; 21(1): 7-10. doi: 10.1097/PPO.0000000000000090.

2. *Sato K., Shigenaga R., Ueda S., Shigekawa T., Krag D.N.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. J Surg Oncol. 2007 Sep 15; 96(4): 322-9.

3. *Cabanas R.M.* An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977 Feb; 39(2): 456-66.

4. *Schwartz G.F.* Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. Breast J. 2004 Mar-Apr; 10(2): 85-8.

5. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr; 127(4): 392-9.

6. *Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993 Dec; 2(6): 335-9.

7. *Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., Benson A.B. 3rd, Bodurka D.C., Burstein H.J., Cochran A.J., Cody H.S. 3rd, Edge S.B., Galper S., Hayman J.A., Kim T.Y., Perkins C.L., Podoloff D.A., Sivasubramaniam V.H., Turner R.R., Wahl R., Weaver D.L., Wolff A.C., Winer E.P.;* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 20; 23(30): 7703-20.

8. NCCN Breast Cancer guidelines V. 3, 2014.

9. *Lyman G.H., Temin S., Edge S.B., Newman L.A., Turner R.R., Weaver D.L., Benson A.B. 3rd, Bosserman L.D., Burstein H.J., Cody H. 3rd, Hayman J., Perkins C.L., Podoloff D.A., Giuliano A.E.;* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014 May 1; 32(13): 1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177.

10. *Fleissig A., Fallowfield L.J., Langridge C.I., Johnson L., Newcombe R.G., Dixon J.M., Kissin M., Mansel R.E.* Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006 Feb; 95(3): 279-93.

11. *Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., Brown A.M., Harlow S.P., Costantino J.P., Ashikaga T., Weaver D.L., Mamounas E.P., Jalovec L.M., Frazier T.G., Noyes R.D., Robidoux A., Scarth H.M., Wolmark N.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct; 11(10): 927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

12. *Grube B.J., Giuliano A.E.* Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. Semin Surg Oncol. 2001 Apr-May; 20(3): 230-7.

13. *Giuliano A.E., McCall L.M., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Morrow M., Blumencranz P.W., et al.* ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. 2010 ASCO Annual Meeting. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28 18s: 2010 (suppl; abstr CRA506).

14. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline) version 2. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer; 2015.

15. *Caudle A.S., Hunt K.K., Kuerer H.M., Meric-Bernstam F., Lucci A., Bedrosian I., Babiera G.V., Hwang R.F., Ross M.I., Feig B.W., Hoffman K., Litton J.K., Sahin A.A., Yang W., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A., Mittendorf E.A.* Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. Ann Surg Oncol. 2011 Sep; 18(9): 2407-12. doi: 10.1245/s10434-011-1593-7.

16. *Krag D.N., Ashikaga T., Harlow S.P., Skelly J.M., Julian T.B., Brown A.M., Weaver D.L., Wolmark N.;* National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon training, protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer sentinel lymph node randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2009 Oct 7; 101(19): 1356-62. doi: 10.1093/jnci/djp281.

17. *Land S.R., Kopec J.A., Julian T.B., Brown A.M., Anderson S.J., Krag D.N., Christian N.J., Costantino J.P., Wolmark N., Ganz P.A.* Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. J Clin Oncol. 2010 Sep 1; 28(25): 3929-36. doi: 10.1200/JCO.2010.28.2491.

18. *Kumar R., Jana S., Heiba S.I., Dakhel M., Axelrod D., Siegel B., Bernik S., Mills C., Wallack M., Abdel-Dayem H.M.* Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. J Nucl Med. 2003 Jan; 44(1): 7-10.

19. *Moody L.C., Wen X., McKnight T., Chao C.* Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. Surgery. 2012 Sep; 152(3): 389-96. doi: 10.1016/j.surg.2012.06.017.

20. *Schüle J., Frisell J., Ingvar C., Bergkvist L.* Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. Br J Surg. 2007 Aug; 94(8): 948-51.

21. IBCSG 23-01. A randomized trial of axillary dissection vs. no axillary dissection for patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node. Sentinel lymph node biopsy trial. International Breast Cancer Study Group. Available from:http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Closed_Trials/IBCSG%2023-01/Pages/IBCSG23-01.aspx. Accessed: April 11, 2015.

22. *Heuts E.M., van der Ent F.W., Kengen R.A., van der Pol H.A., Hulsewé K.W., Hoofwijk A.G.* Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. Eur J Surg Oncol. 2006 Apr; 32(3): 278-81.

23. *Dinan D., Nagle C.E., Pettinga J.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with an ipsilateral second breast carcinoma and a history of breast and axillary surgery. Am J Surg. 2005 Oct; 190(4): 614-7.

24. *Javan H., Gholami H., Assadi M., Pakdel A.F., Sadeghi R., Keshtgar M.* The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion: systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol. 2012 Feb; 38(2): 95-109. doi: 10.1016/j.ejso.2011.11.005.

25. *Krontiras H., Bland K.I.* When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? Surg Oncol. 2003 Nov; 12(3): 207-10.

26. *Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A.,* editors. American Joint Cancer Commission Staging System. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York (NY): Springer; 2010.

27. *Cady B.* Consensus on sentinel node biopsy. Breast J. 2002 May-Jun; 8(3): 123-5.

28. *Dashjan G.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N., Krzhivickij P.I. et. al.* Biopsy of the signaling lymph nodes in patients with breast cancer. Methodical recommendations for students in the system of higher and additional vocational education. St. Petersburg. 2015: 3-41.

29. *Uren R.F., Howman-Giles R.B., Thompson J.F., Malouf D., Ramsey-Stewart G., Niesche F.W., Renwick S.B.* Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. J Nucl Med. 1995 Oct; 36(10): 1775-80.

30. *Burak W.E. Jr., Walker M.J., Yee L.D., Kim J.A., Saha S., Hinkle G., Olsen J.O., Pozderac R., Farrar W.B.* Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. Am J Surg. 1999 Jun; 177(6): 445-9.

31. *Veronesi U., Arnone P., Veronesi P., Galimberti V., Luini A., Rotmensz N., Botteri E., Ivaldi G.B., Leonardi M.C., Viale G., Sagona A., Paganelli G., Panzeri R., Orecchia R.* The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. Ann Oncol. 2008 Sep; 19(9): 1553-60. doi: 10.1093/annonc/mdn183.

32. *Chen R.C., Lin N.U., Golshan M., Harris J.R., Bellon J.R.* Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review. J Clin Oncol. 2008 Oct 20; 26(30): 4981-9. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4862.

33. *Elmadahm A.A., Gill P.G., Bochner M., Gebski V.J., Zannino D., Wetzig N., Campbell I., Stockler M., Ung O., Simes J., Uren R.* Identification of the sentinel lymph node in the SNAC-1 trial. ANZ J Surg. 2015 Jan; 85(1-2): 58-63. doi: 10.1111/ans.12527.

34. *Tuttle T.M.* Sentinel lymph node biopsy. Prefered method of axillary staging for breast cancer. Minerva Ginecol. 2005 Jun; 57(3): 293-303.

35. *Somasundaram S.K., Chicken D.W., Waddington W.A., Bomanji J., Ell P.J., Keshtgar M.R.* Sentinel node imaging in breast cancer using superficial injections: technical details and observations. Eur J Surg Oncol. 2009 Dec; 35(12): 1250-6. doi: 10.1016/j.ejso.2009.05.006.

36. *Bekker J., Meijer S.* The historical perspective of the sentinel lymph node concept. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 Jan 5; 152(1): 38-45. (in Dutch).

37. *Schwartz G.F., Giuliano A.E., Veronesi U.;* Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer. 2002 May 15; 94(10): 2542-51.

38. *Yi M., Meric-Bernstam F., Ross M.I., Akins J.S., Hwang R.F., Lucci A., Kuerer H.M., Babiera G.V., Gilcrease M.Z., Hunt K.K.* How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? Cancer. 2008 Jul 1; 113(1): 30-7. doi: 10.1002/cncr.23514.

39. *Alsaif A.A.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Saudi Med J. 2015 Sep; 36(9): 1053-60. doi: 10.15537/smj.2015.9.12228.

40. *Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N., Skelly J.M., Anderson S.J., Harlow S.P., Julian T.B., Mamounas E.P., Wolmark N.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011 Feb 3; 364(5): 412-21. doi: 10.1056/NEJMoa1008108.

41. *Giuliano A.E., Hawes D., Ballman K.V., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Reintgen D.S., Morrow M., Leitch A.M., Hunt K.K., McCall L.M., Abati A., Cote R.* Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA. 2011 Jul 27; 306(4): 385-93. doi: 10.1001/jama.2011.1034.

42. *Ballarin A., Franchini Z., D'Atri C., Marchi R., Tedeschi U.* Sentinel lymph-node biopsy for breast cancer. Analysis of 235 cases and review of the literature. Chir Ital. 2006 Sep-Oct; 58(5): 583-95. (In Italian).

43. *Naik A.M., Fey J., Gemignani M., Heerdt A., Montgomery L., Petrek J., Port E., Sacchini V., Sclafani L., VanZee K., Wagman R., Borgen P.I., Cody H.S. 3rd.* The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004 Sep; 240(3): 462-8.

44. *Langer I., Marti W.R., Guller U., Moch H., Harder F., Oertli D., Zuber M.* Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg. 2005 Jan; 241(1): 152-8.

45. *Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., Lebeau A., Liedtke C., von Minckwitz G., Nekljudova V., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Untch M.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013 Jun; 14(7): 609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.

46. *Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K.;* Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013 Oct 9; 310(14): 1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.

47. *Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., Brown A.M., Harlow S.P., Costantino J.P., Ashikaga T., Weaver D.L., Mamounas E.P., Jalovec L.M., Frazier T.G., Noyes R.D., Robidoux A., Scarth H.M., Wolmark N.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct; 11(10): 927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

48. *Veronesi U., Viale G., Paganelli G., Zurrida S., Luini A., Galimberti V., Veronesi P., Intra M., Maisonneuve P., Zucca F., Gatti G., Mazzarol G., De Cicco C., Vezzoli D.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg. 2010 Apr; 251(4): 595-600. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.

49. *Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., McCall L.M., Morrow M.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb 9; 305(6): 569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.

50. *Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., Viale G., Luini A., Veronesi P., Baratella P., Chifu C., Sargenti M., Intra M., Gentilini O., Mastropasqua M.G., Mazzarol G., Massarut S., Garbay J.R., Zgajnar J., Galatius H., Recalcati A., Littlejohn D., Bamert M., Colleoni M., Price K.N., Regan M.M., Goldhirsch A., Coates A.S., Gelber R.D., Veronesi U.;* International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013 Apr; 14(4): 297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.

51. *Van der Ploeg I.M., Nieweg O.E., van Rijk M.C., Valdés Olmos R.A., Kroon B.B.* Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol. 2008 Dec; 34(12): 1277-84. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.034.

52. *Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T.I., Barr L., Chetty U., Sinnett D.H., Fleissig A., Clarke D., Ell P.J.* Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 May 3; 98(9): 599-609.

53. *Javid S.H., He H., Korde L.A., Flum D.R., Anderson B.O.* Predictors and outcomes of completion axillary node dissection among older breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2014 Jul; 21(7): 2172-80. doi: 10.1245/s10434-014-3595-8.

54. *Gennari R., Rotmensz N., Perego E., dos Santos G., Veronesi U.* Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. Surg Oncol. 2004 Dec; 13(4): 193-6.

55. *Wildiers H., Kunkler I., Biganzoli L., Fracheboud J., Vlastos G., Bernard-Marty C., Hurria A., Extermann M., Girre V., Brain E., Audisio R.A., Bartelink H., Barton M., Giordano S.H., Muss H., Aapro M.* Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol. 2007 Dec; 8(12): 1101-1115. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70378-9.

55. *Gennari R., Audisio R.A.* Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jul; 110(2): 199-209.

57. *McMahon L.E., Gray R.J., Pockaj B.A.* Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? Am J Surg. 2005 Sep; 190(3): 366-70.

58. *Maaskant-Braat A.J., van de Poll-Franse L.V., Voogd A.C., Coebergh J.W., Roumen R.M., Nolthenius-Puylaert M.C., Nieuwenhuijzen G.A.* Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2011 May; 127(1): 195-203. doi: 10.1007/s10549-010-1086-6.

59. *Gobardhan P.D., Elias S.G., Madsen E.V., van Wely B., van den Wildenberg F., Theunissen E.B., Ernst M.F., Kokke M.C., van der Pol C., Borel Rinkes I.H., Wijsman J.H, Bongers V., van Gorp J., van Dalen T.* Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study. Ann Surg Oncol. 2011 Jun; 18(6): 1657-64. doi: 10.1245/s10434-010-1451-z.

60. *Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N., Skelly J.M., Anderson S.J., Harlow S.P., Julian T.B., Mamounas E.P., Wolmark N.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011 Feb 3; 364(5): 412-21. doi: 10.1056/NEJMoa1008108.

61. *Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., Viale G., Luini A., Veronesi P., Baratella P., Chifu C., Sargenti M., Intra M., Gentilini O., Mastropasqua M.G., Mazzarol G., Massarut S., Garbay J.R., Zgajnar J., Galatius H., Recalcati A., Littlejohn D., Bamert M., Colleoni M., Price K.N., Regan M.M., Goldhirsch A., Coates A.S., Gelber R.D., Veronesi U.;* International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013 Apr; 14(4): 297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.

© М.С. Ольшанский и др., 2018
УДК 616.311-006.6:615.28
ББК 55.694.132-52

ПЯТНАДЦАТЬ КУРСОВ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ РЕЦИДИВА РАКА СЛИЗИСТОЙ ДНА ПОЛОСТИ РТА У ОДНОГО ПАЦИЕНТА

М.С. Ольш нский[1,2], А.Ю. Шкляров[1], Ю.С. Конст нтинов [3], Е.Н. Сухочев[2], С.А. Стикин [2], А.Н. Редькин[1]

FIFTEEN COURSES OF SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR RELAPSE OF CANCER OF THE ORAL MUCOSA IN ONE PATIENT

М.С. Ольш нский[1,2]
Доктор медицинских н ук,
з ведующий отделением рентгенохирургических методов ди гностики и лечения,
Воронежский обл стной онкологический дисп нсер;
Воронежский госуд рственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздр в РФ,
Россия, Воронеж, ул. Студенческ я, д. 10.

А.Ю. Шкляров[1]
Аспир нт,
к федр онкологии, лучевой тер пии и лучевой ди гностики.
Тел.: 8 (951) 560-81-53,
E-mail: Shklyarov2014@gmail.com.

Ю.С. Конст нтинов [3]
Вр ч-онколог,
отделение противоопухолевой лек рственной тер пии,
Центр льн я клиническ я больниц с поликлиникой Упр вления дел ми Президент Российской Федер ции,
Россия, Москв , улиц М рш л Тимошенко, 15.

Е.Н. Сухочев2
Вр ч-хирург,
отделение рентгенохирургических методов ди гностики и лечения.

С.А. Стикин [2]
Вр ч-р диолог,
р диологическое отделение.

А.Н. Редькин[1]
Доктор медицинских н ук, профессор,
з ведующий к федрой онкологии, лучевой тер пии и лучевой ди гностики.

M.S. Olshansky[1,2]
Doctor of Medicine,
Head of Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment,
Voronezh Regional Clinical Oncology Center;
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10.

A.Yu. Shklyarov[1]
Postgraduate Student,
Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnosis.
Phone: 8 (951) 560-81-53,
E-mail: Shklyarov2014@gmail.com.

[1] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Кафедра онкологии лучевой терапии и лучевой диагностики (Воронеж, Россия)

[2] Воронежский областной онкологический диспансер (Воронеж, Россия)

[3] Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Yu.S. Konstantinova[3]
Oncologist,
Department of Antitumor Drug Therapy,
Central Clinical Hospital with a Polyclinic,
Russia, Moscow, Marshal Timoshenko str., 15.

E.N. Subochev[2]
Surgeon,
X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment,
Voronezh Regional Clinical Oncology Center.

S.A. Stikina[2]
Doctor-radiologist,
Radiology department №1.

A.N. Redkin[1]
Doctor of Medicine, Professor,
Head of the Department of Oncology,
Radiation Therapy and Radiation Diagnosis.

Цель. Пок з ть возможность многокр тного (до 15 р з) применения внутри ртери льной химиотер пии (ВАХТ) по поводу рецидив плоскоклеточного р к дн полости рт через дв год после ст нд ртной химиолучевой тер пии (СХЛТ).

М тери л и методы. У п циент 57 лет с ди гнозом р к слизистой дн полости рт ст. II $T_2N_0M_0$, был проведен СХЛТ: дист нционн я лучев я тер пия 2 Гр х 1 р з в день, 5 дней в неделю, до сумм рной оч говой дозы (СОД) 68 Гр, т кже один индукционный и дв конкурентных цикл системной химиотер пии (СХТ) по схеме PF (циспл тин 150 мг в 1 день и 2250 мг 5-фторур цил в 1, 2, 3, 4-й дни). Был получен полный клинический ответ. Через 2 год отмечен рецидив. Применение СХТ (PF, т кже TPF) с п лли тивной целью результ тов не д ло. В связи с быстрым прогрессиров нием з болев ния принято решение о применении ВАХТ.

Результ ты. После 2-х курсов ВАХТ в обе н ружные сонные ртерии (циспл тин 150 мг и 5-фторуроцил 500 мг) отмечено рубцев ние опухолевой язвы, улучшение подвижности язык , полный отк з от н льгетиков. Н ч то повторное облучение до СОД 42 Гр. Проведено еще 6 циклов ВАХТ суперселективно в обе лицевые ртерии (доцет ксел 80 мг, циспл тин 100 мг). Ст билиз ция в течение 17 месяцев. С п лли тивной целью выполнено еще 7 циклов суперселективной ВАХТ, позволивших продлить жизнь п циенту н срок 32 месяц после выявления рецидив .

З ключение. Возможно длительное применение ВАХТ при рецидиве плоскоклеточного р к слизистой полости рт после химиолучевого лечения. ВАХТ позволяет не только контролиров ть лок льный процесс, но может быть «мостом» к повторной лучевой тер пии. Д же после очередного рецидив ВАХТ может успешно применяться с п лли тивной целью.

Ключевые слов : *плоскоклеточный р к головы и шеи, рецидив р к полости рт , химиолучевое лечение, внутри ртери льн я химиотер пия.*

Objective. To show the possibility of repeated (up to 15 times) application of intra-arterial chemotherapy (IACT) for the recurrence of squamous cell carcinoma of the oral cavity two years after standard chemoradiotherapy (SSRT).

Material and methods. At the patient, male 57 years old, with the cancer of a mucosa of a bottom of an oral cavity st. II $T_2N_0M_0$, SSRT was performed: Radiation 2 Gy x 1 times a day, 5 days a week, up to a total dose of 68 Gy; one induction and two concurrent cycles of systemic chemotherapy (SCT) according to PF scheme (Cisplatin 150 mg in 1 day and 2250 mg of 5-fluorouracil on days 1, 2, 3, 4). A full clinical response was received. After 2 years, a relapse occurred. The use of SCT (PF, as well as TPF) with palliative purpose did not result. In connection with the rapid progression of the disease, a decision was made about the use of IACT.

Results. After 2 courses of IACT in both external carotid arteries (Cisplatin 150 mg and 5-fluorourocyl 500 mg), cicatrization of the tumor ulcer, improvement of the lability of the tongue, complete refusal of analgesics were noted. Re-irradiation was started up to 42 Gy. Six more cycles of IACT were performed super selectively in both facial arteries (docetaxel 80 mg, cisplatin 100 mg). Stabilization for 17 months was received. Then with the palliation, another 7 cycles of selective IACT were performed, which allowed to prolongation the life of the patient for a period of 32 months after the detection of a relapse.

Conclusion. It is possible long-term application of IACT in the recurrence of squamous cell carcinomas after chemoradiotherapy. The selective IACT allows not only to loco-regional control, but it could be a «bridge» to re-irradiation therapy. Even after a recurrence, the IACT can be successfully applied with a palliative purpose.

Keywords: *squamous cell carcinoma of the head and neck, relapse of oral cavity cancer, chemoradiation treatment, intra-arterial chemotherapy.*

Введение

Плоскоклеточный р к орг нов головы и шеи является одной из в жнейших проблем современной онкологии. Ежегодно в мире более чем 270 000 человек погиб ют от этого з болев ния. Ч стот з болев емости р ком полости рт в Российской Федер ции в 2016 году сост вил 26,7 н 100 000 н селения [1]. Более 90% злок чественных новообр зов ний (ЗНО) головы и шеи относятся к плоскоклеточному р ку. При несвоевременном выявлении опухоль быстро р стет и мет ст зирует, в первую очередь в лимфоузлы (ЛУ) шеи. В связи с н томофизиологическими и эстетическими особенностями, множеством близко р сположенных функцион льно зн чимых орг нов, проведение р дик льного хирургического вмеш тельств н голове и шее не всегд возможно. Основным методом лечения п циентов с местно-р спростр ненным опухолевым процессом является химиолучев я тер пия (ХЛТ). Химиотер пия (ХТ), проводим я одновременно с облучением, позволяет улучшить локорегион льный контроль, увеличить общую и безрецидивную выжив емость [2, 3]. В тоже время общ я и местн я токсичность лимитируют проведение тер пии в полном объеме, что приводит к нежел тельной редукции дозы химиопреп р тов и перерыв м в лучевом лечении. Это приводит к тому, что в среднем через дв год в 50–60% случ ев р звив ется локорегион льный рецидив, в 20–30% – отд ленное мет ст зиров ние [2, 4]. В к честве одной из в жных лечебных опций для улучшения результ тов лечения п циентов с ЗНО головы и шеи р ссм трив ется возможность использов ния р зличных в ри нтов внутри ртери льной химиотер пии (ВАХТ) [5–11]. Особенно кту льно применение ВАХТ при лечении тяжелого контингент больных с рецидив ми з болев ния после з вершенного курс лучевой, или ХЛТ [9, 11, 12].

В д нной ст тье предст влено клиническое н блюдение, демонстрирующее к к сложность проблемы лечения т ких п циентов, т к и перспективные возможности эндов скулярных методик. Несмотря н спорные моменты, к с ющиеся к к выбор схем ХТ, т к и многих других вопросов, в д нном н блюдении из ре льной клинической пр ктики ярко демонстрируются многие положения интервенционной р диологии, ре льно позволяющие повысить продолжительность и к чество жизни больных, счит вшихся исходно инкур бельными. О трудностях лечения п циентов с рецидив ми опухолей полости рт и возможностях ВАХТ свидетельствует д нное н блюдение.

Клиническое наблюдение

П циент Г., 1955 год рождения, обр тился в янв ре 2012 год к стом тологу в поликлинику по месту жительств в связи с ж лоб ми н боль во рту и дискомфорт при пережёвыв нии твёрдой пищи. При осмотре было выявлено новообр зов ние дн полости рт с язвой р змер ми 1 х 2 см. Был взят биопсия и по д нным гистологического исследов ния получен морфологическ я к ртин неороговев ющего плоскоклеточного р к . При УЗИ лимфоузлов шеи: призн ков п тологических изменений не выявлено. П циент н пр влен в обл стной онкологический дисп нсер, где он был дообследов н и н лечебно-консульт тивной комиссии в сост ве онколог -хирург , химиотер певт , р диолог 13.01.2012 год было принято решение о проведении п циенту с ди гнозом: р к слизистой дн полости рт ст. II $T_2N_0M_0$. химиолучевой тер пии. С 17.01.2012 год по 25.01.2012 год был проведен первый курс системной химиотер пии (СХТ) по схеме PF (внутривенно циспл тин 150 мг в 1 день и 2250 мг 5-фторур цил в 1, 2, 3, 4-й дни курс) н фоне гидр т ционной и нтиэметической тер пии. После проведения первого индукционного курс СХТ уже был отмечен регресс опухоли примерно н 50%. С 07.02.2012 – 12.02.2012 был проведен 2-й курс СХТ по т кой же схеме, после чего н ч т дист нционн я лучев я тер пия (ДЛТ) в режиме ст нд ртного фр кциониров ния 2 Гр х 1 р з в день, 5 дней в неделю, до сумм рной оч говой дозы (СОД) 68 Гр. Одновременно с ДЛТ было проведено ещё дв н логичных курс СХТ по схеме PF (третий цикл СХТ с 28.02.2012 год по 03.03.2012 год , четвёртый – с 28.03.2012 год по 02.04.2012 год). При контрольном осмотре 21.03.2012 год отмечен регресс опухоли н 85%. ДЛТ по ук з нному пл ну был з вершен 22.06.2012 год . С июня 2012 год по февр ль 2014 год п циент н блюд лся в дисп нсере и не предъявлял ник ких ж лоб. В февр ле 2014 год появился дискомфорт в полости рт , боль в нижней челюсти спр в и возникло огр ничение подвижности язык . При осмотре – язык деформиров н, покрыт белым н летом, н дне полости рт изъязвления, н шее с обеих сторон п льпируются ЛУ. При УЗИ мягких тк ней шеи 15.02.2014 год визу лизиров ны ЛУ в обл сти угл нижней челюсти и шеи спр в , р змер ми 10 х 5 мм; поднижнечелюстные ЛУ спр в 5 х 4 мм; поднижнечелюстные ЛУ слев 8 х 5 мм. После пункции при цитологической ди гностике ЛУ шеи 26.02.2014 год выявлены опухолевые клетки. З подозрен рецидив опухоли с мет ст зиров нием в ЛУ шеи и в нижнюю челюсть. Для определения р спростр ненности опухоли был проведен КТ 04.03.2014 год : выявлены деструкция нижней челюсти спр в , р змер ми 18 х 12 мм, инфильтр т в проекции язык 32 х 23 мм, призн ки мет ст зиров ния в ЛУ шеи слев , р змер ми 12 х 13 х 17 мм.

При осмотре бриг дой хирургов-онкологов отделения п тологии головы и шеи п циент призн н неопер бельным. С п лли тивной целью был н зн чен СХТ (циспл тин 90 мг, винбл стин 20 мг, блеомицин 30 мг), котор я не привел к существенным изменениям. В связи быстрым прогрессиров нием

з болев ния, инфильтр цией язык , мет ст з ми в нижнюю челюсть и ЛУ шеи в м е 2014 год было принято решение с п лли тивной целью выполнить этому п циенту ВАХТ по оригин льной методике [13]. Перед н ч лом лечения было получено добровольное информиров нное согл сие п циент , утвержденное лок льным этическим комитетом.

Было проведено дв эт п ВАХТ (08.05.2014 год и 04.06.2014 год). Из пр вого фемор льного доступ по Сельдингеру к тетеризиров н пр в я общ я бедренн я ртерия, к тетер JR 5 F ретрогр дно з веден в подвздошную ртерию, нисходящую орту, дугу и д лее, после селективной к ротидной нгиогр фии пр вой и левой общей сонной ртерии (ОСА) и н ружной сонной ртерии (НСА) был выполнен внутри ртери льн я химиоинфузия (ВАХИ) в обе НСА циспл тин 150 мг и 5-фторуроцил 500 мг. Уже через 5 дней после первого вмеш тельств п циент почувствов л улучшение состояния и уменьшил дозу ежедневно приним емых н льгетиков. После второго эт п ВАХИ отмечен ст билиз ция состояния, рубцев ние опухолевой язвы, улучшение подвижности язык , полный отк з от н льгетиков. Учитыв я достигнутый положительный эффект от ВАХТ и срок дв год после з вершения предшествующей ХЛТ, был р ссмотрен возможность проведения у д нного п циент повторной ХЛТ «re-irradiation».

После повторной топометрии и предлучевой подготовки был н ч т повторн я ДЛТ. Третий эт п ВАХТ (циспл тин – 150 мг, 5-фторур цил – 750 мг) н фоне ДЛТ проведен 25.06.2014 год . Повторн я ДЛТ доведен до СОД 42 Гр. Отмечен ст билиз ция состояния, улучшил сь подвижность язык , ЛУ шеи не п льпируются, в полости рт сохр нил сь деформ ция язык , более выр женн я н левой поверхности, но р нее определяем я язв н слизистой полностью эпителизиров л сь. По д нным КТ 05.08.2014 год был отмечен объективн я положительн я дин мик . С учетом достигнутого положительного эффект решено было продолжить ВАХТ, но уже с использов нием т кс нов. Были выполнены 4 и 5 эт пы селективной ВАХТ (01.09.2014 год и 01.10.2014 год) уже с включением в схему т кс нов (доцет ксел – 80 мг, циспл тин – 100 мг). Об химиопреп р т вводились селективно, внутри ртери льно, последов тельно в обе лицевые ртерии в р вных доз х со скоростью инфузии 0,25 мл/с. По д нным КТ от 07.10.2014 год отмечен положительн я дин мик . Было выполнено еще 3 эт п селективной ВАХИ с использов нием т кс нов и циспл тин (01.09.2014 год ; 30.10.2014 год ; 24.11.2014 год). Уд лось добиться ст билиз ции состояния до янв ря 2015 год . При осмотре 13.01.2015 год отмечено прогрессиров ние з болев ния с р спростр нением процесс н подъязычную обл сть.

Вновь решением консилиум рекомендов н обычн я СХТ с использов нием доцет ксел в монорежиме и с внутривенным путём введения. Но в связи с общим состоянием п циент и с учётом изменений в клинико-л бор торных пок з телях крови доз химиопреп р т был редуциров н н 25%. Проведено 2 курс СХТ (11.03.2015 год и 30.03.2015 год). При этом не отмечено ник ких позитивных сдвигов в состоянии п циент . В подчелюстной обл сти слев вновь определяется обр зов ние с язвенным дефектом до 2 см. При открытии рт язык ч стично инфильтриров н, больше слев . Н шее слев п льпируется ЛУ до 1 см. При осмотре 13.01.2015 год отмечено прогрессиров ние, р спростр нение процесс н подъязычную обл сть. Для уточнения р спростр ненности процесс проведен ПЭТ КТ 28.01.2015 год : выявлены мет болически ктивные опухолевые м ссы в языке, дне полости рт , т кже ЛУ шеи слев .

В связи с продолженным ростом опухоли и м лой эффективностью СХТ в очередной р з был р смотрен возможность проведения повторной ВАХТ с включением в схему т кс нов. После проведения 06.05.2015 год и 03.06.2015 год очередных 9 и 10 эт пов селективной ВАХТ (доцет ксел – 100 мг, циспл тин – 100 мг) в левую НСА, левую язычную, лицевую ртерию, восходящую глоточную ртерию, и в пр вую НСА, решено было сокр тить продолжительность эндов скулярной процедуры в связи с трудностью для п циент пребыв ния в одном и том же положении, леж н спине более 30 минут. Следующие три курс селективной внутри ртери льной химиотер пии были проведены 04.08.2015 год , 23.09.2015 год и 21.10.2015 год , соответственно. При этом, внутри ртери льно, селективно в левую язычную и обе лицевые ртерии вводили концентр т циспл тин 100 мг, р створ доцет ксел вводили внутривенно системно в дозе 110 мг. Использов ние концентр т циспл тин в редуциров нной дозе было обусловлено стремлением сокр тить общую продолжительность эндов скулярного вмеш тельств при б л нсе тер певтического эффект и минимиз ции рисков побочных эффектов. Н личие неврологической симптом тики у п циент , обусловленное церебро-в скулярной болезнью, диэнцеф льной энцеф лоп тией 2 ст дии, вестибулотт ксическим синдромом н фоне церебр льного тероскле роз и общее беспокойство п циент не позволяли длительно проводить суперселективную инфузию химиопреп р т в лицевые ртерии и язычную ртерию с объемной скоростью 0,25 мл/с и 0,3 мл/с. Время процедуры огр ничив лось 20–30 минут ми, в течение которых п циент спокойно выдержив л вмеш тельство. Н зн чение доцет ксел внутри ртери льно могло бы зн чительно увеличить продолжительность процедуры. Кроме этих ф кторов, ргументом химиотер певтов в пользу системного внутривенного н зн чения доцет ксел было н личие р спростр ненного опухолевого процесс с двухсторонним вовлечением регион рных ЛУ. В течение трех месяцев язв н языке уменьшил сь с 2 см до 0,5 см и ч стично з рубцев л сь, отечность слизистой

уменьшил сь, но сохр нил сь кр ев я деструкция львеолярного отростк нижней челюсти спр в 19 х 9 мм с неровными контур ми. При последующих осмотр х и по д нным КТ существенной дин мики не н блюд лось.

Было проведено ещё дв курс ВАХТ, но существенных изменений не произошло, у п циент ст л возник ть ллергическ я ре кция н химиопреп р ты в виде кр пивницы и отек Квинке, что послужило поводом к прекр щению специ льного лечения. Умер п циент 18.10.2016 год . Срок дожития п циент с момент выявления рецидив плоскоклеточного р к сост вил 32 месяц .

Обсуждение

К к упомин лось выше, почти у половины больных плоскоклеточным р ком головы и шеи в среднем через дв год после з вершения химиолучевого лечения возник ют локорегион рные рецидивы [2, 4]. Д нный случ й в этом спекте очень пок з телен, поскольку после получения хорошего ответ н индукционную системную химиотер пию и полного ответ опухоли н химиолучевое лечение рецидив всё же р звился в срок 20 месяцев после з вершения специ льного лечения. Продолжительность жизни больных с быстрым р звитием местного рецидив , к к пр вило, не превыш ет 6 месяцев [4], в н шем н блюдении п циент прожил 32 месяц после выявления рецидив плоскоклеточного р к . В чистом виде, к к монотер пия, химиотер пия не д ет существенного увеличения продолжительности жизни у больных плоскоклеточным р ком головы и шеи. В д нном случ е применение внутри ртери льной химиоинфузии тех же преп р тов, которые при системном их н зн чении ст ли м лоэффективными, позволило не только контролиров ть процесс, но и подвести п циент к повторному курсу лучевой тер пии. Н в жное обстоятельство, что те же химиопреп р ты, которые были м ло эффективны при системной химиотер пии могут ок зыв ть хороший тер певтический эффект при их внутри ртери льном введении, неоднокр тно обр щ лось вним ние [6, 7, 9, 11, 14, 15]. Но н ф кт, что внутри ртери льн я химиотер пия позволяет подвести п циент с рецидивом после химиолучевого лечения к повторному химиолучевому лечению ук зыв ли немногие [6, 14, 15]. С учетом быстрого прогрессиров ния з болев ния, исходной неопер бельности п циент , и д нных дин мического н блюдения КТ можно уже было говорить о д леко з шедшем процессе. При этом внутри ртери льн я химиотер пия привел к некоторому регрессу опухоли и позволил существенно повысить продолжительность жизни.

После повторного прогрессиров ния з болев ния после re-irradiation системн я, внутривенно н зн ч ем я, повторн я химиотер пия опять не д л результ т , вместе с тем, суперселективн я внутри ртери льн я химиотер пия позволил достигнуть ст билиз ции, и к к следствие – осуществить дост точно длительный локорегион рный контроль д же при применении редуциров нной дозы химиопреп р тов.

Заключение

Предст вленный клинический случ й убедительно демонстрирует эффективность применения метод ВАХТ у п циентов с рецидивом плоскоклеточного р к слизистой полости рт после ХЛТ. Н это ук зыв ли и другие вторы, з ним вшиеся ВАХТ при опухолях головы и шеи [9, 11, 12, 14, 15]. В литер туре опис н возможность ВАХТ в к честве метод контроля лок льного процесс , сдержив ния лок льного рецидив , улучшения к честв и продолжительности жизни больного с рецидивом плоскоклеточного р к головы в сроки до 13 месяцев [14]. В приведенном н ми случ е, к к ук з но выше, п циент прожил 32 месяц после выявления рецидив . При этом многие из вышеупомянутых второв использов ли сложную методику высокодозной химиотер пии циспл тином (250 мг/м² с интерв лом между курс ми введения в 7 дней, в н шем н блюдении использов лись редуциров нные дозы циспл тин (65–75 мг/м²) и интерв лы между курс ми сост вляли от 3-х до 5 недель.

Селективн я ВАХТ является более предпочтительной, чем неселективн я, поскольку позволяет избеж ть эск л ции дозы химиопреп р т . Достигнуть при этом н длеж щего эффект можно только при учёте объёмной скорости кровоток в исследуемом регионе и оптимиз ции химиоинфузии. Эт методик был з п тентов н [13].

Т ким обр зом, проведение селективной ВАХТ лимитируется изменениями в мелких сосуд х, не тяжестью общего состояния п циент .

Приведенный случ й ещё р з убедительно продемонстриров л, что повторные эндов скулярные вмеш тельств не несут в себе повышенного риск и могут успешно применяться у одного и того же п циент десятки р з. В з вершение обсуждения хотелось бы отметить, что ВАХТ в определенной мере может служить «мостом» к повторной лучевой тер пии, особенно у п циентов, плохо отвеч ющих н системную химиотер пию.

Список сокращений:

ЗНО – злок чественные новообр зов ния
ЛУ – лимфоузлы
ХЛТ – химиолучев я тер пия
ХТ – химиотер пия
ВАХТ – внутри ртери льн я химиотер пия
СХТ – системн я химиотер пия

ДЛТ – дист нционн я лучев я тер пия
СОД – сумм рн я оч гов я доз
ОСА – общ я сонн я ртерия
НСА – н ружн я сонн я ртерия
ВАХИ – внутри ртери льн я химиоинфузия

Список литературы

1. *К прин А.Д., Ст ринский В.В., Петров Г.В.* Состояние онкологической помощи н селению России в 2016 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцен фили л ФГБУ «НМИРЦ» Минздр в России. – 2017. – 236 с.

2. *Алиев С.Б., Тк чев С.И., Ром нов И.С., З деренко И.А.* В ри нты и результ ты химиолучевой тер пии больных с местно-р спростр ненным плоскоклеточным р ком глотки. // Медицинск я р диология и р ди - ционн я безоп сность. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 32–38.

3. *Переводчиков Н.И., Горбунов В.А.* Руководство по химиотер пии опухолевых з болев ний. – М.: Пр ктическ я медицин . – 2015. – 688 с.

4. *П чес А.И.* Опухоли головы и шеи. – М.: Пр ктическ я медицин , 2013. – 478 с.

5. *Гр нов А.М., Д выдов М.И.* Интервенционн я р диология в онкологии: н учно-пр ктическое изд ние. – СПб: ООО «Фоли нт», 2013. – 560 с.

6. *Robbins K.T., Kumar P., Harris J. et al.* Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: Results of radiation therapy. Oncology Group trial 9615 // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – No. 7. – P. 1447–1454.

7. *Kovacs A.F.* Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: Long-term result // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 1323–1328.

8. *Сокуренко В.П.* Обоснов ние выбор лучевой и химиолучевой тер пии больных местно-р спростр ненным р ком ротоглотки и полости рт III-IV ст дии: Автореф. дис. док. мед. н ук. СПб. – 2010. – С. 46.

9. *Aigner K.R., Stephens F.O.* (eds.). Induction Chemotherapy. – Berlin: Springer press, 2016. – 506 с.

10. *Крытов Л.И., Сокуренко А.В., М сленников А.В.* Современные тенденции в тер пии местнор спростр - ненного р к ротоглотки и полости рт . – СПб: ООО «Фоли нт». – 2011. – 112 с.

11. *Ito K., Shiba H., Fujiwara K., Kunimoto Y., Tanimoto S., Higami Y., et al.* Super selective intra-arterial chemotherapy using low dose CBDCA and Pirarubicin with concurrent radiotherapy for head and neck cancer. // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. – 2005. – Vol. 108. – P. 201.

12. *Конст нтинов Ю.С., Ольш нский М.С., Устинов Е.Ю., Стикин С.А.* Применение методики химио- эмболиз ции ветвей н ружной сонной ртерии у инкур бельного п циент с р ком язык (клинический случ й). // Медицинский лф вит. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 11–13.

13. П т. 2612095 РФ. Способ индивиду льной внутри ртери льной инфузии химиопреп р т при лечении плоскоклеточного р к головы и шеи / *Ольш нский М.С., Стикин С.А., Зн тков Н.А., Петров Б.В.* Опубл. 02.03.2017. Бюлл. изобр. № 7.

14. *Iguchi H., Kusuki M., Nakamura A., Kanazawa A., Hachiya K., Yamane H.* Outcome of preoperative concurrent chemoradiotherapy and surgery for resectable lingual squamous cell carcinoma greater than 3 cm: the possibility of less extensive surgery. // Oral Oncol. – 2006. – Vol. 42. – P. 7.

15. *Iguchi H., Kusuki M., Nakamura A., Nishiura H., Kanazawa A., Takayama M., et al.* Concurrent chemoradio- therapy with pirarubicin and 5-fluorouracil for resectable oral and maxillary carcinoma. //Acta Otolaryngol Suppl. – 2004. – Vol. 554. – P. 61.

References

1. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Herzen University, Medical department. Moscow. 2017; 236. (In Russ).

2. *Alieva S.B., Tkachev S.I., Romanov I.S., Zaderenko I.A.* Variants and results of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous pharyngeal cancer. Medical radiology and radiation safety. 2012; 57(3): 32-38. (In Russ).

3. *Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A.* Guide to chemotherapy for tumor diseases. Moscow, Practical medicine. 2015; 688. (In Russ).

4. *Paches A.I.* Tumors of the head and neck. Moscow, Practical medicine. 2013; 478. (In Russ).

5. *Granov A.M., Davydov M.I.* Interventional radiology in oncology: a scientific and practical publication. St. Petersburg, Foliant. 2013; 560. (In Russ).

6. *Robbins K.T., Kumar P., Harris J., McCulloch T., Cmelak A., Sofferman R., Levine P., Weisman R., Wilson W., Weymuller E., Fu K.* Supradose intra-arterial cisplatinandcon current radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamouscell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. J Clin Oncol. 2005 Mar1; 23(7): 1447-54. PMID: 15735120.

7. *Kovács A.F.* Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term results. Br J Cancer. 2004 Apr 5; 90(7): 1323-8. PMID: 15054449.

8. *Sokurenko V.P.* Substantiation of the choice of radiation and chemoradiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal cancer III-IV stage: Author's abstract of Diss. of Doctor of Medicine, St. Petersburg. 2010; 46. (In Russ).

9. *Aigner K.R., Stephens F.O.* (eds.). Induction Chemotherapy. Berlin, Springer press, 2016; 506. doi: 10.1007.

10. *Krytova L.I., Sokurenko A.V., Maslennikova A.V.* Current trends in the therapy of locally advanced cancer of the oropharynx and oral cavity. St. Petersburg, Foliant. 2011; 112. (In Russ).

11. *Ito K., Shiba H., Fujiwara K., Kunimoto Y., Tanimoto S., Higami Y., Kitano H.* Superselective intraarterial chemotherapy using low dose CBDCA and Pirarubicin with concurrent radiotherapy for head and neck cancer. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2005 Mar; 108(3): 195-201. PMID: 15828284.

12. *Konstantinova Ju.S., Olshanskij M.S., Ustinova E.Ju., Stikina S.A.* The use of chemoembolization of branches of the external carotid artery in an incurable patient with a cancer of the tongue (clinical case). Medical alphabet. 2015; 21(3): 11-13. (In Russ).

13. *Olshanskij M.S., Stikina S.A., Znatkova N.A., Petrov B.V.* The method of individual intraarterial infusion of chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Patent of Russia, No. 2612095, 2017. (In Russ).

14. *Iguchi H., Kusuki M., Nakamura A., Kanazawa A., Hachiya K., Yamane H.* Outcome of preoperative concurrent chemoradiotherapy and surgery for resectable lingual squamous cell carcinoma greater than 3 cm: the possibility of less extensive surgery. Oral Oncol. 2006 Apr; 42(4): 391-7. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16423554.

15. *Iguchi H., Kusuki M., Nakamura A., Nishiura H., Kanazawa A., Takayama M., Sunami K., Yamane H.* Concurrent chemoradiotherapy with pirarubicin and 5-fluorouracil for resectable oral and maxillary carcinoma. Acta Otolaryngol Suppl. 2004 Oct; (554): 55-61. PMID: 15513513.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD (on the 7th of June, 2017).

CONTENTS

Part 1. THEMATIC LECTURES

MOLECULAR TARGETS IN LUNG CANCER: CURRENT STATUS
E.N. Imyanitov 93

EVOLUTION OF TYROSINE KINASE RESISTANCE IN EGFR MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER
F.V. Moiseenko 106

MATHEMATICAL MODELING AND OPTIMIZATION OF TARGETED TUMOR THERAPY
A.A. Bogdanov 117

Part 2. ARTICLES AND REVIEWS

LAPAROSCOPIC COLORECTAL SURGERY WITH NATURAL ORIFICE SPECIMEN EXTRACTION (NOSE): SINGLE CENTRE EXPERIENCE
I.L. Chernikovskiy, A.A. Smirnov, N.V. Savanovich, A.V. Gavriliukov, V.M. Moiseyenko 129

BIOPSY OF THE LYMPH NODES IN BREAST CANCER
E.M. Bit-Sava, M.G. Anchabandze, M.A. Monogarova, V.M. Moiseyenko 138

FIFTEEN COURSES OF SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR RELAPSE OF CANCER OF THE ORAL MUCOSA IN ONE PATIENT
M.S. Olshansky, A.Yu. Shklyarov, Yu.S. Konstantinova, E.N. Suhochev, S.A. Stikina, A.N. Redkin 149

® **Volume 19, №2, 2018**

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. Moiseenko, Doctor of Medicine (С нкт-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 18.06.2018.
Circulation is 1200 copies.
Volume is 8 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**